

# Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):  
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen  
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch  
(SGB V):

Olaparib

Vom 20. April 2023

## Inhalt

<b>A.</b>	<b>Tragende Gründe und Beschluss .....</b>	<b>3</b>
1.	Beschluss .....	21
2.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	22
<b>B.</b>	<b>Bewertungsverfahren.....</b>	<b>23</b>
1.	Bewertungsgrundlagen .....	23
2.	Bewertungsentscheidung .....	23
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	23
2.2	Nutzenbewertung .....	23
<b>C.</b>	<b>Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....</b>	<b>24</b>
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	25
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung .....	29
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen .....	30
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung .....	30
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	32
5.1	Stellungnahme AstraZeneca GmbH.....	32
5.2	Stellungnahme GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG .....	67
5.3	Stellungnahme Novartis Pharma GmbH .....	74
5.4	Stellungnahme Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. ....	79
5.5	Stellungnahme DGGG, DGHO, NOGGO.....	88
5.6	Stellungnahme Daiichi Sankyo Deutschland GmbH.....	106
5.7	Stellungnahme MSD Sharp & Dohme GmbH.....	112

<b>D.</b>	<b>Anlagen .....</b>	<b>117</b>
<b>1.</b>	<b>Wortprotokoll der mündlichen Anhörung .....</b>	<b>117</b>
<b>2.</b>	<b>Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....</b>	<b>129</b>

## **A. Tragende Gründe und Beschluss**

### **1. Rechtsgrundlage**

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

### **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Der pharmazeutische Unternehmer hat für den zu bewertenden Wirkstoff Olaparib (Lynparza) am 30. November 2020 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. Für den in diesem Verfahren vom G-BA getroffenen Beschluss vom 3. Juni 2021 wurde eine Befristung bis zum 1. Oktober 2022 ausgesprochen. Diese Befristung wurde auf Antrag des pharmazeutischen Unternehmers mit Beschluss des G-BA vom 16. Juni 2022 durch eine Befristung bis zum 1. Dezember 2022 verlängert. Auf erneuten Antrag des pharmazeutischen Unternehmers wurde die ursprüngliche Befristung des Beschlusses vom 1. Dezember 2022 verkürzt. Hierfür wurde eine Fristverkürzung bis zum 1. November 2022 als angemessen erachtet.

Gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 5 AM-NutzenV in Verbindung mit 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Lynparza am Tag des Fristablaufs erneut.

Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 5 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 Verfo am 28. Oktober 2022. das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Februar 2023 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Olaparib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Verfo festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Olaparib nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

## **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Olaparib (Lynparza) gemäß Fachinformation**

Lynparza in Kombination mit Bevacizumab wird angewendet für die:

Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV) high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben und deren Tumor mit einem positiven Status der homologen Rekombinations-Defizienz (HRD) assoziiert ist. Der Status HRD-positiv ist definiert entweder durch eine BRCA1/2-Mutation und/oder genomische Instabilität.

### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 20.04.2023):**

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV) high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach Abschluss einer Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben; Erkrankung assoziiert mit homologer Rekombinations-Defizienz (definiert durch entweder eine BRCA1/2-Mutation und/oder genomische Instabilität); Erhaltungstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Olaparib in Kombination mit Bevacizumab:

---

1 Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

- Die Fortführung der mit der Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie begonnenen Behandlung mit Bevacizumab.

#### Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerFO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

#### Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerFO:

zu 1. Neben Olaparib in Kombination mit Bevacizumab sind für die Erhaltungstherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms nach Platin-basierter Erstlinienchemotherapie Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen:

Bevacizumab, Carboplatin, Cisplatin, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Epirubicin, Niraparib, Olaparib, Paclitaxel, Treosulfan und Melphalan.

zu 2. Es kommen keine nicht-medikamentösen Behandlungen in Betracht.

zu 3. Es liegen folgende Beschlüsse und Richtlinien des G-BA zu Arzneimitteltherapien für die Erhaltungstherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms nach Platin-basierter Erstlinienchemotherapie vor:

Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

- Olaparib: Beschluss vom 16. Januar 2020
- Niraparib: Beschluss vom 20. Mai 2021

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Unter den unter Ziffer 1. aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der

Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

Laut aktuellen Leitlinien wird als Erstlinientherapie beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom eine Chemotherapie mit Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel empfohlen.

Im Anschluss an eine Platin-basierte Erstlinien-Chemotherapie sollte beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom eine zusätzliche Erhaltungstherapie erfolgen.

Gemäß vorliegendem, dem Beschluss zugrundeliegenden Anwendungsgebiet wird Olaparib in Kombination mit Bevacizumab als Erhaltungstherapie bei Patientinnen mit Ansprechen (vollständig oder partiell) nach einer Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab angewendet.

Ausgehend von einer Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab kommen gemäß vorliegender Evidenz für die Erhaltungstherapie der Wirkstoff Bevacizumab oder die Kombination eines PARP-Inhibitors mit Bevacizumab in Betracht.

Die Erhaltungstherapie mit Bevacizumab ist indiziert, wenn die Primärtherapie ebenfalls die Anwendung von Bevacizumab beinhaltet. In diesem Fall wird gemäß der Fachinformation zu Bevacizumab eine Bevacizumab-Monotherapie im Anschluss an die Bevacizumab-haltige Primärtherapie angewendet.

Zudem wird laut aktueller S3-Leitlinie Bevacizumab in Kombination mit einem PARP-Inhibitor als Erhaltungstherapie für Patientinnen empfohlen, die vollständig oder partiell auf eine Platin-basierte Erstlinienchemotherapie in Kombination mit Bevacizumab angesprochen und diese abgeschlossen haben und deren Tumor einen positiven Status des homologen Rekombinationsmangels (HRD), definiert durch BRCA 1/2 -Mutation oder/und genomische Instabilität, aufweist.

Diesbezüglich liegen bisher nur Daten für den Wirkstoff Olaparib vor. Hierbei handelt es sich um die zu bewertende Wirkstoffkombination.

In der Gesamtbetrachtung legt der G-BA für Olaparib in Kombination mit Bevacizumab die Fortführung der mit der Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie begonnenen Behandlung mit Bevacizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie fest.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

### **2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Olaparib in Kombination mit Bevacizumab wie folgt bewertet:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Begründung:

Für den Nachweis eines Zusatznutzens von Olaparib in Kombination mit Bevacizumab hat der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der Studie PAOLA-1 vorgelegt.

PAOLA-1 ist eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte kontrollierte Studie, in der Olaparib in Kombination mit Bevacizumab mit Bevacizumab verglichen wird. In die derzeit noch laufende Studie, die im Juli 2015 startete, wurden erwachsene Patientinnen mit

fortgeschrittenem (FIGO-Stadien III – IV) high-grade serösem oder endometrioidem Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom und / oder primärem Peritonealkarzinom, die nach einer platin- / taxanbasierten Erstlinienchemotherapie in Kombination mit Bevacizumab ein Ansprechen (vollständig oder partiell) zeigten, eingeschlossen. Der Einschluss der Patientinnen erfolgte dabei unabhängig vom Status des Tumors hinsichtlich der homologen Rekombinationsdefizienz (HRD-Status). Die Patientinnen sollten während der Erstlinientherapie mindestens 6 Zyklen einer platin- / taxanbasierten Chemotherapie erhalten haben, von denen mindestens die letzten 3 Zyklen in Kombination mit Bevacizumab gegeben wurden. Während der Erstlinientherapie und bis zur Randomisierung durfte bei den Patientinnen kein Anzeichen einer Progression der Grunderkrankung vorliegen.

Weiterhin sollten die Patientinnen zum Einschluss einen Leistungsstatus nach dem Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 vorweisen. Nebenwirkungen aus der vorangegangenen Chemotherapie mussten auf einen Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Event (CTCAE)-Grad  $\leq 1$  abgeklungen sein.

Die 806 eingeschlossenen Patientinnen wurden 2:1 in den Interventionsarm (Olaparib + Bevacizumab) und in den Vergleichsarm (Bevacizumab) randomisiert, wobei nach Mutationsstatus der Tumor-BRCA-Gene (tBRCA) (mutiert vs. nicht mutiert) und nach Ergebnis der Erstlinientherapie stratifiziert wurde. Letzteres Stratifikationsmerkmal wurde in 4 Ausprägungen unterschieden: Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor nach Primäroperation (NED [PDS]), Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor / mit vollständigem Ansprechen nach Intervalloperation (NED / CR [IDS]), Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor / mit vollständigem Ansprechen nach Chemotherapie (NED / CR [Chemo]) sowie Patientinnen mit partiellem Ansprechen (PR).

Für die vorliegende Bewertung sind entsprechend zugelassenem Anwendungsgebiet von Olaparib in Kombination mit Bevacizumab diejenigen Patientinnen einer Teilpopulation der Studie PAOLA-1 relevant, deren Tumor mit einem positiven HRD-Status assoziiert ist. Ein positiver HRD-Status ist dabei durch eine BRCA1/2-Mutation und / oder eine genomische Instabilität definiert. In der Studie PAOLA-1 wurde in Gewebeproben aller Patientinnen mittels Myriad MyChoice HRD plus Assay der Genomic Instability Score (GIS) ermittelt. Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden im Dossier zur Nutzenbewertung Auswertungen einer Teilpopulation mit einem positiven HRD-Status vorgelegt, wobei dieser als eine genomische Instabilität mit einem GIS  $\geq 42$  und / oder eine pathogenen BRCA-Mutation im Tumor definiert war. Diese Teilpopulation umfasst 387 Patientinnen (N=255 im Interventionsarm; N=132 im Vergleichsarm) und wird für die vorliegende Bewertung herangezogen.

Die Behandlung mit der Studienmedikation sollte für bis zu 2 Jahre, bis zur Krankheitsprogression oder dem Abbruch aus anderen Gründen, z.B. aufgrund von UE oder der Patientenentscheidung, erfolgen. Die Behandlung konnte auch über die vorgesehenen 2 Jahre oder bei Krankheitsprogression so lange fortgesetzt werden, wie die Patientinnen nach Einschätzung des Studienarztes einen klinischen Nutzen hatten. Nach Beendigung der Studienmedikation lagen laut Studienprotokoll keine Vorgaben hinsichtlich der Folgetherapien vor.

Bezüglich der operativen Vortherapie beträgt in der relevanten Teilpopulation der Studie PAOLA-1 der Anteil an Patientinnen mit einer Primäroperation (PDS) ca. 58 %, während der Anteil an Patientinnen mit einer Intervalloperation (IDS) ca. 37 % ausmacht. Keine vorherige Operation haben ca. 5 % der Patientinnen erhalten.

Die Studie PAOLA-1 wird in 137 Studienzentren in Asien und Europa durchgeführt.

Für die Nutzenbewertung wurde für die Endpunktkategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen (außer die spezifischen UE AML

und MS) der Datenschnitt vom 22. März 2020 vorgelegt, welcher der a priori geplanten Interimsanalyse für das Gesamtüberleben entspricht.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben und den spezifischen UE AML und MS wurde der finale Datenschnitt vom 22. März 2022 vorgelegt.

Die Ergebnisse der Datenschnitte vom 22. März 2020 sowie vom 22. März 2022 werden für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

## Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

### Mortalität

Das Gesamtüberleben ist in der Studie PAOLA-1 als die Zeit zwischen Randomisierung und Tod, ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache, definiert.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich bezogen auf die bewertungsrelevante Teilpopulation (mit positivem HRD-Status) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Olaparib in Kombination mit Bevacizumab.

Das Ausmaß der erzielten Verlängerung im Gesamtüberleben wird als eine deutliche Verbesserung bewertet.

Es liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Ergebnis der Erstlinientherapie“ für das Gesamtüberleben vor. Da bei einer zusammengefassten Betrachtung der Subgruppen der Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor nach Primäroperation (NED [PDS]) und der Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor / mit vollständigem Ansprechen nach Chemotherapie (NED / CR [Chemo]) einerseits sowie der Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor / mit vollständigem Ansprechen nach Intervalloperation (NED / CR [IDS]) und der Patientinnen mit partiellem Ansprechen (PR) andererseits jeweils eine homologe Datenlage vorliegt, werden die jeweiligen Ergebnisse aus einer entsprechenden Metaanalyse für diese zusammengefassten Subgruppen betrachtet. Demnach ergibt sich für erstere Patientinnen (NED [PDS] und NED / CR [Chemo]) ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Olaparib in Kombination mit Bevacizumab. Für letztere Patientinnen (NED / CR [IDS] und PR) hingegen zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Bei der Interpretation dieses Ergebnisses fallen bedeutsame Unsicherheiten ins Gewicht.

Die klinische Relevanz der beschriebenen Subgruppen erscheint insbesondere vor dem Hintergrund der im vorliegenden Stellungnahmeverfahren vorgebrachten Einschätzungen klinischer Experten unsicher. Diesbezüglich erschwere auch das Fehlen eindeutiger Daten bezüglich der prognostischen und prädiktiven Relevanz des Ergebnisses des Intervall-Debulking aus deutschen Zentren eine abschließende Einordnung der klinischen Relevanz der beschriebenen Subgruppen-Merkmale. Zudem bestehen Unsicherheiten hinsichtlich der methodischen Verlässlichkeit der Abgrenzbarkeit der jeweiligen Patientengruppen. Laut klinischen Experten ist nach erfolgter Debulking-Operation von einer Ungenauigkeit bezüglich der Unterscheidung zwischen Narbengewebe und Resttumor auf Basis bildgebender Verfahren auszugehen. In diesem Zusammenhang wird laut klinischen Experten der Remissionsstatus derzeit nicht als prädiktiver Faktor herangezogen.

Vor dem Hintergrund der beschriebenen Unsicherheiten wird die bestehende Datenlage zur beobachteten Effektmodifikation durch das Merkmal „Ergebnis der Erstlinientherapie“ in der vorliegenden Operationalisierung als nicht hinreichend angesehen, um mit der erforderlichen Sicherheit entsprechend getrennte Aussagen zum Zusatznutzen in der Gesamtbewertung abzuleiten.

## Morbidität

### *Progressionsfreies Überleben 1 (PFS1)*

Das PFS1 stellt den primären Endpunkt der Studie PAOLA-1 dar. Es ist operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zur objektiven Krankheitsprogression nach modifizierten RECIST-Kriterien Version 1.1 oder Tod jeglicher Ursache. Unter Olaparib in Kombination mit Bevacizumab ist das PFS1 im Vergleich zu Bevacizumab statistisch signifikant verlängert.

Bei dem Endpunkt PFS1 handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente Mortalität wird bereits über den Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente Krankheitsprogression erfolgt nach RECIST-Kriterien und damit nicht symptombezogen, sondern mittels bildgebender Verfahren.

Dieses Vorgehen entspricht nicht den Empfehlungen in dieser Indikation. So soll gemäß der deutschen S3-Leitlinie bei symptomfreien Patientinnen keine routinemäßige apparative Diagnostik oder Markerbestimmung durchgeführt werden, da keine Verlängerung des Gesamtüberlebens bei einem früheren Beginn einer Folgetherapie erwartet wird. Erst bei vorliegender Symptomatik soll eine Folgetherapie eingeleitet werden.

Unter Berücksichtigung der aufgeführten Aspekte wird der Endpunkt PFS1 nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

### *Progressionsfreies Überleben 2 (PFS2)*

Das PFS2 ist in der Studie PAOLA-1 definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur zweiten Krankheitsprogression (Beurteilung mittels jeweiliger Routinemethode (beinhaltet bildgebende Verfahren), CA-125<sup>2</sup>-Messung oder Progress anhand von Symptomen) oder Tod jeglicher Ursache.

Unter Olaparib in Kombination mit Bevacizumab ist das PFS2 im Vergleich zu Bevacizumab statistisch signifikant verlängert.

Bei dem Endpunkt PFS2 handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente Mortalität wird bereits über den sekundären Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben.

Die Erhebung der Morbiditätskomponente Krankheitsprogression des Endpunkts PFS2 erfolgte mittels bildgebender Verfahren, durch laborparametrische Erhebungen (CA-125-Messung oder anhand von Symptomen (symptomatischer Progress)). Es liegen keine Informationen dazu vor, bei welchem Anteil der Patientinnen ein symptomatischer Progress als Grund für die Diagnose angegeben wurde. Zudem soll, wie bereits für den Endpunkt PFS1 diskutiert, bei symptomfreien Patientinnen im vorliegenden Anwendungsgebiet keine routinemäßige apparative Diagnostik sowie keine Markerbestimmung, insbesondere keine Bestimmung des CA-125-Levels, durchgeführt werden. Unter Berücksichtigung der aufgeführten Aspekte wird der Endpunkt PFS2 nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

## *Rezidive*

Für die Nutzenbewertung hat der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse zu Rezidivraten und dem Rezidivfreien Überleben (RFS) vorgelegt.

---

<sup>2</sup>Cancer Antigen - 125

Die Auswertungen basieren auf Erhebungen zu einer Teilpopulation derjenigen Patientinnen, die bei Randomisierung ein vollständiges Ansprechen nach der Primärtherapie aus Operation und platinbasierter Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab zeigten. Das vollständige Ansprechen war dabei als das Nicht-Vorliegen von Ziel- oder nicht-Ziel-Läsionen (bestimmt durch eine radiologische Untersuchung) definiert. Somit waren von dieser Teilpopulation die Subgruppen NED [PDS], NED/CR [IDS] und NED/CR [Chemo]) umfasst, welche einen Anteil von ca. 81 % der Patientinnen mit positivem HRD-Status ausmachen.

Rezidive (RFS und Rezidivraten) wurden operationalisiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum objektiv festgestellten Rezidiv (modifizierte RECIST-Kriterien Version 1.1) oder Tod aus jeglichem Grund, je nach dem was früher eintrat. Der pharmazeutische Unternehmer geht hierbei von einem kurativen Therapieansatz aus und interpretiert das Auftreten eines Rezidivs als Scheitern eines Heilungsversuchs.

Nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse ist bei der weit überwiegenden Anzahl der Patientinnen im vorliegenden Anwendungsgebiet im weiteren Krankheitsverlauf von einem Rezidiv bzw. einem Progressionsereignis auszugehen. Mehrere Studien<sup>3,4</sup> zeigen selbst nach komplettem klinischen oder pathologisch kompletten Ansprechen eine hohe Rate an Rezidiven nach einer platinhaltigen Erstlinienchemotherapie.

Auch die Ergebnisse der Studie PAOLA-1 weisen eine hohe Rezidivrate von etwa 76 % nach ca. 4,5 Jahren bzw. 79 % nach ca. 6,5 Jahren Studiendauer bei Patientinnen mit einem vollständigen Ansprechen bei Randomisierung im Vergleichsarm auf.

Auch aus den von klinischen Experten im vorliegenden Stellungnahmeverfahren vorgebrachten Einschätzungen geht hervor, dass es derzeit nicht abschließend beurteilbar ist, inwieweit im vorliegenden Anwendungsgebiet auch durch den Einsatz von Olaparib in Kombination mit Bevacizumab in der Erhaltungstherapie eine kurative Situation entstehen könnte.

Die Ergebnisse zu den Endpunkten Rezidivrate und RFS werden deshalb in der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen.

### *Symptomatik*

Die Symptomatik wird in der Studie PAOLA-1 mittels der Symptomskalen des krankheitsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 sowie des krankheitsspezifischen Zusatzmoduls für das Ovarialkarzinom EORTC QLQ-OV28 erhoben.

Für die Endpunkte EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-OV28 legt der pharmazeutische Unternehmer Responderanalysen mit den Operationalisierungen „Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung“ sowie „Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung“ ohne nachfolgende Erhebung mit einer Punktzahl unterhalb der jeweiligen Responseschwelle im Vergleich zu Baseline vor.

Die Erhebung der patientenberichteten Endpunkte erfolgte über 2 Jahre nach Studienbeginn unabhängig von einer Krankheitsprogression. Die mediane Beobachtungsdauer liegt in beiden Behandlungsarmen bei 24 Monaten, wobei unklar ist, wie diese berechnet wurde.

Beide vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Operationalisierungen sind patientenrelevant. Zwar wurden gleiche mediane Beobachtungszeiten in den beiden Behandlungsarmen berichtet. Im Studienverlauf zeigt sich aber ein kontinuierlicher

---

<sup>3</sup> Chen H, Fang F, Liu GJ, Xie HY, Zou J, Feng D. Maintenance chemotherapy for ovarian cancer. Cochrane Database Syst Rev 2013; (6): CD007414.

<sup>4</sup> Coleman RL, Monk BJ, Sood AK, Herzog TJ. Latest research and treatment of advanced-stage epithelial ovarian cancer. Nat Rev Clin Oncol 2013; 10(4): 211-224.

Rückgang des Anteils der ausgefüllten Fragebogen. Dieser Rückgang lässt sich nicht allein durch die im Beobachtungszeitraum verstorbenen Patientinnen erklären. Bereits nach 12 Monaten liegt der Anteil an ausgefüllten Fragebogen bei ca. 67 % im Interventionsarm bzw. 63 % im Kontrollarm. Der sinkende Anteil setzt sich im 2. Jahr verstärkt fort, wobei hohe differenzielle Unterschiede ( $\geq 10\%$ ) zu beobachten sind. Insgesamt kann nicht sicher von hinreichend gleichen Beobachtungszeiten über den Studienverlauf ausgegangen werden. Vor diesem Hintergrund wird in der vorliegenden Datensituation die „Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung“ herangezogen.

Für EORTC QLQ-C30 und –OV28 legt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier für die Nutzenbewertung sowohl Responderanalysen für die Zeit bis zur Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte als auch solche für die Zeit bis zur Verschlechterung um  $\geq 15$  Punkte vor.

Da für EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-OV28 die Auswertung mit einer Responseschwelle von 10 Punkten jedoch eine hinreichende Annäherung an eine Auswertung mit einer Responseschwelle von 15 % (15 Punkte) darstellt, werden diese für die vorliegende Bewertung herangezogen.

Anhand dieser Auswertungen zeigt sich für die Endpunkte „Schlaflosigkeit“, „hormonelle Symptome“ sowie „Nebenwirkungen der Chemotherapie“ ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Olaparib in Kombination mit Bevacizumab. Für die Endpunkte „Übelkeit und Erbrechen“ sowie „Appetitverlust“ zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Olaparib in Kombination mit Bevacizumab.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse liegt hinsichtlich der Symptomatik kein überwiegender Vor- oder Nachteil vor.

#### *Gesundheitszustand (EQ-5D Visuelle Analogskala)*

Der allgemeine Gesundheitszustand wird mittels der visuellen Analogskala des EQ-5D erhoben.

Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Nutzenbewertung Responderanalysen mit den Operationalisierungen „Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung“ sowie „Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung“ ohne nachfolgende Erhebung mit einer Punktzahl unterhalb der jeweiligen Responseschwelle im Vergleich zu Baseline vor.

Die Erhebung der patientenberichteten Endpunkte erfolgte über 2 Jahre nach Studienbeginn unabhängig von einer Krankheitsprogression.

Für die vorliegende Bewertung werden, wie bereits diskutiert, die Analysen zur „Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung“ herangezogen.

Zudem legt der pharmazeutische Unternehmer Responderanalysen für die Zeit bis Verschlechterung um  $\geq 7$ , 10 und 15 Punkte des VAS-Scores gegenüber dem Ausgangswert vor. Für die Bewertung wird die Auswertung für die Verschlechterung um  $\geq 15$  Punkte herangezogen.

Hierbei zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Somit liegt hinsichtlich des Gesundheitszustands weder ein Vorteil noch ein Nachteil vor.

#### Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird in der Studie PAOLA-1 mittels der Funktionsskalen des krankheitsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 sowie mittels

Skalen des krankheitsspezifischen Zusatzmoduls für das Ovarialkarzinom EORTC QLQ-OV28 erhoben.

Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Nutzenbewertung Responderanalysen mit den Operationalisierungen „Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung“ sowie „Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung“ ohne nachfolgende Erhebung mit einer Punktzahl unterhalb der jeweiligen Responseschwelle im Vergleich zu Baseline vor.

Die Erhebung der patientenberichteten Endpunkte erfolgte über 2 Jahre nach Studienbeginn unabhängig von einer Krankheitsprogression.

Für die vorliegende Bewertung werden, wie bereits diskutiert, die Analysen zur „Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung“ um  $\geq 10$  Punkte herangezogen.

Für alle weiteren Endpunkte zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse liegen bezogen auf die bewertungsrelevante Teilpopulation hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität keine relevanten Unterschiede vor.

### Nebenwirkungen

#### *Unerwünschte Ereignisse (UE)*

Bei nahezu allen Teilnehmenden der Studie PAOLA-1 traten unerwünschte Ereignisse auf. Die Ergebnisse zu dem Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse gesamt“ werden nur ergänzend dargestellt.

#### *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)*

Für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

#### *Schwere UE (CTCAE Grad $\geq 3$ )*

Für die schweren unerwünschten Ereignisse mit CTCAE-Grad  $\geq 3$  zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

#### *Abbruch wegen UE*

Für den Endpunkt Therapieabbruch aufgrund eines UE zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Olaparib in Kombination mit Bevacizumab im Vergleich zu Bevacizumab.

#### *Spezifische UE*

Es ergibt sich für Olaparib in Kombination mit Bevacizumab ein statistisch signifikanter Nachteil gegenüber Bevacizumab hinsichtlich des spezifischen UE Übelkeit (PT) sowie der spezifischen schweren UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) Anämie (PT) und Ermüdung (PT). Für das spezifische schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) Hypertonie (PT) zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Olaparib in Kombination mit Bevacizumab.

Für die Endpunkte myelodysplastisches Syndrom und akute myeloische Leukämie zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen zeigt sich für Olaparib in Kombination mit Bevacizumab ein Nachteil im Endpunkt Abbruch wegen UE. Im Detail liegen

bei den spezifischen UE überwiegend negative Effekte von Olaparib in Kombination mit Bevacizumab im Vergleich zu Bevacizumab vor.

### Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Olaparib in Kombination mit Bevacizumab liegen aus der doppelblinden, randomisierten kontrollierten Studie PAOLA-1 Ergebnisse im Vergleich zu Bevacizumab zur Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität (Symptomatik und Gesundheitszustand), Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich bezogen auf die bewertungsrelevante Teilpopulation (mit positivem HRD-Status) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Olaparib in Kombination mit Bevacizumab.

Das Ausmaß der erzielten Verlängerung im Gesamtüberleben wird als eine deutliche Verbesserung bewertet.

Für die Endpunkte der Kategorie Morbidität ergeben sich für die Behandlung mit Olaparib in Kombination mit Bevacizumab hinsichtlich der Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 sowie EORTC QLQ-OV28) sowohl positive Effekte hinsichtlich der Endpunkte Schlaflosigkeit, hormonelle Symptome sowie Nebenwirkungen der Chemotherapie als auch negative Effekte hinsichtlich der Endpunkte Übelkeit und Erbrechen sowie Appetitverlust. Hinsichtlich der Symptomatik liegt in der Gesamtbetrachtung somit kein überwiegender Vor- oder Nachteil vor.

Für den Endpunkt allgemeiner Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 sowie EORTC QLQ-OV28) zeigen sich keine relevanten Unterschiede zwischen der Behandlung mit Olaparib in Kombination mit Bevacizumab im Vergleich zu Bevacizumab.

Hinsichtlich der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigt sich für Olaparib in Kombination mit Bevacizumab ein Nachteil im Endpunkt Abbruch wegen UE. Im Detail liegen bei den spezifischen UE überwiegend negative Effekte von Olaparib in Kombination mit Bevacizumab im Vergleich zu Bevacizumab vor.

In der Gesamtbewertung wird vom G-BA für Olaparib in Kombination mit Bevacizumab ein beträchtlicher Zusatznutzen festgestellt.

### Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen einer doppelblinden, randomisierten, multizentrischen Studie.

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingestuft.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Gesamtüberleben, zur Symptomatik, zum Gesundheitszustand, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird als niedrig bewertet.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben bestehen jedoch bedeutsame Unsicherheiten bezüglich der klinischen Relevanz der vorliegenden Effektmodifikation durch das Merkmal „Ergebnis der Erstlinientherapie“.

In der Gesamtschau wird somit die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft.

#### **2.1.4 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Olaparib:

„Lynparza in Kombination mit Bevacizumab wird angewendet für die:

Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV) high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben und deren Tumor mit einem positiven Status der homologen Rekombinations-Defizienz (HRD) assoziiert ist. Der Status HRD-positiv ist definiert entweder durch eine BRCA1/2-Mutation und/oder genomische Instabilität.“

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde die Fortführung der mit der Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie begonnenen Behandlung mit Bevacizumab bestimmt.

Der pharmazeutische Unternehmer legt Ergebnisse aus der doppelblinden, randomisierten kontrollierten Studie PAOLA-1 vor, in der Olaparib in Kombination mit Bevacizumab mit Bevacizumab verglichen wird. Für die vorliegende Nutzenbewertung ist die Teilpopulation relevant, deren Tumor mit einem positiven HRD-Status assoziiert ist.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Olaparib in Kombination mit Bevacizumab gegenüber Bevacizumab. Das Ausmaß des Effektes wird als eine deutliche Verbesserung bewertet. Für den Endpunkt Gesamtüberleben bestehen jedoch bedeutsame Unsicherheiten bezüglich der klinischen Relevanz der vorliegenden Effektmodifikation durch das Merkmal „Ergebnis der Erstlinientherapie“.

In der Kategorie Morbidität (Symptomatik) liegt kein überwiegender Vor- oder Nachteil vor. Hinsichtlich des allgemeinen Gesundheitszustands zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigen sich keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Hinsichtlich der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigt sich für Olaparib in Kombination mit Bevacizumab ein Nachteil im Endpunkt Abbruch wegen UE. Im Detail liegen bei den spezifischen UE überwiegend negative Effekte von Olaparib in Kombination mit Bevacizumab im Vergleich zu Bevacizumab vor.

In der Gesamtbewertung wird vom G-BA für Olaparib in Kombination mit Bevacizumab ein Anhaltspunkt auf einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt.

#### **2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

Erwachsene Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV) high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach Abschluss einer Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben; Erkrankung assoziiert mit homologer Rekombinations-Defizienz (definiert durch entweder eine BRCA1/2-Mutation und/oder genomische Instabilität); Erhaltungstherapie

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Der G-BA legt dem Beschluss die aktuellen Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde. Es ist zu berücksichtigen, dass Unsicherheiten bezüglich des

Anteilswertes der Patientinnen mit positiven HRD-Status bestehen. Zudem könnte sich die Anzahl der Patientinnen erhöhen, wenn alle Patientinnen, die für einen platinbasierte Erstlinienchemotherapie in Kombination mit Bevacizumab infrage kommen, berücksichtigt werden.

### **2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Lynparza (Wirkstoff: Olaparib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 13. April 2023):

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/lynparza-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/lynparza-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Olaparib soll nur durch in der Therapie von Patientinnen mit Ovarialkarzinom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärztinnen und Fachärzte für Gynäkologie und Geburtshilfe und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Bevor eine Behandlung mit Lynparza und Bevacizumab zur Erstlinien-Erhaltungstherapie des epithelialen Ovarialkarzinoms (epithelial ovarian cancer, EOC), Eileiterkarzinoms (fallopian tube cancer, FTC) oder primären Peritonealkarzinoms (primary peritoneal cancer, PPC) begonnen wird, muss eine schädigende oder vermutet schädigende BRCA1/2-Mutation und/oder genomische Instabilität bei den Patientinnen bestätigt sein, bestimmt mittels einer validierten Testmethode.

### **2.4 Therapiekosten**

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. April 2023).

#### Behandlungsdauer:

Es werden die Kosten für das erste Jahr dargestellt.

Die Gabe von Bevacizumab ist auf einen maximalen Zeitraum von 15 Monaten beschränkt (inklusive der Gaben in Kombination mit einer Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie). In 15 Monaten sind insgesamt 21,7 Zyklen alle drei Wochen möglich. Abzüglich der 6 Zyklen, die gemäß Fachinformation von Bevacizumab zusammen mit der Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie erfolgen, verbleiben in der vorliegenden Therapiesituation noch 15,7 Zyklen Bevacizumab in Kombination mit Olaparib. Ausschließlich diese werden für die Berechnung der Jahrestherapiekosten herangezogen.

Da die Gabe von Olaparib auf maximal 2 Jahre begrenzt ist, wird für diesen Wirkstoff eine Einnahme von 365 Tagen zugrunde gelegt.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Olaparib	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Bevacizumab	1 x alle 21 Tage	15,7	1	15,7
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Bevacizumab	1 x alle 21 Tage	15,7	1	15,7

### Verbrauch:

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Der Wirkstoff Bevacizumab wird in Abhängigkeit vom Körpergewicht dosiert. Für die Berechnung der Dosierungen in Abhängigkeit des Körpergewichts wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt. Unter Berücksichtigung des Anwendungsgebiets wird für die Berechnung des Verbrauchs ein durchschnittliches Körpergewicht erwachsener Frauen herangezogen (68,7 kg).<sup>5</sup>

Da es mit den handelsüblichen Dosisstärken nicht möglich ist, die genaue berechnete Dosis pro Zyklus zu erzielen, wird in diesen Fällen auf die nächste höhere verfügbare Dosis aufgerundet.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin / Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Olaparib	300 mg	600 mg	4 x 150 mg	365	1 460 x 150 mg
Bevacizumab	15 mg/ kg = 1030,50 mg	1030,50 mg	2 x 400 mg + 3 x 100 mg	15,7	31,4 x 400 mg + 47,1 x 100 mg

<sup>5</sup> Mikrozensus (2017): Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung: [https://www.gbe-bund.de/gbe10/pkg\\_isgbe5.prc\\_isgbe?p\\_uid=gast&p\\_aid=0&p\\_sprache=D](https://www.gbe-bund.de/gbe10/pkg_isgbe5.prc_isgbe?p_uid=gast&p_aid=0&p_sprache=D) (Zugriff 16.04.2021).

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin / Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Bevacizumab	15 mg/ kg KG = 1030,50 mg	1030,50 mg	2 x 400 mg + 3 x 100 mg	15,7	31,4 x 400 mg + 47,1 x 100 mg

### Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

### **Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Olaparib 150 mg	112 FTA	4 945,66 €	2,00 €	478,56 €	4 465,10 €
Bevacizumab 400 mg	1 IFK	1 553,30 €	2,00 €	146,43 €	1 404,87 €
Bevacizumab 100 mg	1 IFK	396,98 €	2,00 €	36,61 €	358,37 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Bevacizumab 400 mg	1 IFK	1 553,30 €	2,00 €	146,43 €	1 404,87 €
Bevacizumab 100 mg	1 IFK	396,98 €	2,00 €	36,61 €	358,37 €
Abkürzungen: IFK = Infusionslösungskonzentrat, FTA = Filmtabletten					

Stand Lauer-Steuer: 1. April 2023

### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen

Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

#### Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

### **2.5 Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Olaparib eingesetzt werden können**

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

In Übereinstimmung mit § 2 Absatz 1 Satz 1 AM-NutzenV sind im Rahmen der Benennung der in einer Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen nur solche Arzneimittel zu berücksichtigen, die Wirkstoffe enthalten, deren Wirkungen bei der erstmaligen Zulassung in der medizinischen Wissenschaft nicht allgemein bekannt sind. Nach § 2 Absatz 1 Satz 2 AM-NutzenV gilt ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff solange als ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff, wie für das erstmalig zugelassene Arzneimittel mit dem Wirkstoff Unterlagenschutz besteht.

Die Benennung der Kombinationstherapien erfolgt allein aufgrund der Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4. Dabei erfolgt durch den G-BA keine inhaltliche Prüfung auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse. Somit ist mit der Benennung keine Aussage dahingehend verbunden inwieweit eine Therapie mit dem benannten Arzneimittel mit neuem Wirkstoff in Kombination mit dem zu bewertenden Arzneimittel dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht.

### **3. Bürokratiekostenermittlung**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

#### 4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 10. Dezember 2019 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 28. Oktober 2022 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Olaparib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 31. Oktober 2022 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Olaparib beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 30. Januar 2023 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Februar 2023 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Februar 2023.

Die mündliche Anhörung fand am 6. März 2023 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 13. April 2023 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 20. April 2023 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

#### Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	10. Dezember 2019	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	28. Februar 2023	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	6. März 2023	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	14. März 2023 4. April 2023	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	13. April 2023	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	20. April 2023	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 20. April 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## 5. **Beschluss**

## 6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 25.07.2023 B1

<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/start?2>

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 28. Oktober 2022 ein Dossier zum Wirkstoff Olaparib eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. Februar 2023 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht.

### **2. Bewertungsentscheidung**

#### **2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

#### **2.2 Nutzenbewertung**

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

##### **2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

##### **2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"*

##### **2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"*

##### **2.2.4 Therapiekosten**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"*

### **C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens**

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

## 1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Olaparib (Neubewertung nach Fristablauf: Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom)



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

### Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Olaparib (Neubewertung nach Fristablauf: Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom, FIGO-Stadien III und IV, HRD-positiv, Erhaltungstherapie, Kombination mit Bevacizumab)

#### Steckbrief

- **Wirkstoff:** Olaparib
- **Handelsname:** Lynparza
- **Therapeutisches Gebiet:** Ovarialkarzinom (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** AstraZeneca GmbH

#### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.11.2022
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.02.2023
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.02.2023
- **Beschlussfassung:** Mitte April 2023
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

## Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 VerfO

## Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2022-11-01-D-885)

### Modul 1

(PDF 773,05 kB)

### Modul 2

(PDF 631,90 kB)

### Modul 3A

(PDF 1,23 MB)

### Modul 4A

(PDF 5,63 MB)

### Anhang 4-G zu Modul 4A

(PDF 3,91 MB)

## Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 1,77 MB)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Olaparib (Neubewertung nach Fristablauf: Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom  
Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Olaparib (Lynparza):

Lynparza in Kombination mit Bevacizumab wird angewendet für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV) high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben und deren Tumor mit einem positiven Status der homologen Rekombinations-Defizienz (HRD) assoziiert ist. Der Status HRD-positiv ist definiert entweder durch eine BRCA1/2-Mutation und/oder genomische Instabilität.

#### Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

**Erwachsene Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV) high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach Abschluss einer Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben; Erkrankung assoziiert mit homologer Rekombinations-Defizienz (definiert durch entweder eine BRCA1/2 Mutation und/oder genomische Instabilität); Erhaltungstherapie.**

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Olaparib in Kombination mit Bevacizumab:

- Die Fortführung der mit der Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie begonnenen Behandlung mit Bevacizumab.

Stand der Information: September 2020

*Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.*

## Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.02.2023 veröffentlicht:

### Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 2,17 MB)

## Stellungnahmen

### Fristen zum Stimmnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stimmnahme: 22.02.2023
  - Mündliche Anhörung: 06.03.2023
- Bitte melden Sie sich bis zum 27.02.2023 per E-Mail unter Angabe der Dossiernummer an.

### Stimmnahme abgeben

Die Stimmnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

**Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stimmnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V**  
**Word**

(Word 57,50 kB)

### Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stimmnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stimmnahme ist bis zum **22.02.2023** elektronisch bevorzugt über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich ([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile *Stimmnahme - Olaparib - 2022-11-01-D-885*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stimmnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stimmnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stimmnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stimmnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigelegt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stimmnahme erklärt sich der Stimmnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerFO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 06.03.2023 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 27.02.2023 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte April 2023). Die Stimmnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

### Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Olaparib (Neubewertung nach Fristablauf: Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom)  
**Zugehörige Verfahren**

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 01.06.2015 \(Verfahren abgeschlossen\) \[aufgehoben\]](#)

[Verfahren vom 15.06.2018 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 15.07.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 15.07.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.12.2020 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.12.2020 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.12.2020 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.09.2022 \(Beschlussfassung wird vorbereitet\)](#)

[Verfahren vom 15.01.2023 \(Verfahren nach § 35a SGB V begonnen\)](#)

Letzte Änderungen | [als RSS-Feed](#) ([Tipps zur Nutzung](#))

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



### Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 6. März 2023 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

---

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA  
Wirkstoff Olaparib**

#### Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

---

<sup>1</sup>Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
AstraZeneca GmbH	22.02.2023
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	16.02.2023
Novartis Pharma GmbH	20.02.2023
MSD Sharp & Dohme GmbH	22.02.2023
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.02.2023
DGGG, DGHO, NOGGO	22.02.2023
Daiichi Sankyo Deutschland GmbH	22.02.2023

### 4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
<b>AstraZeneca GmbH</b>						
Herr Dr. Mühlenhoff	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja
Herr Dr. Bergner	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Herr Heisser	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja
Frau Bassy	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
<b>GlaxoSmithKline GmbH &amp; Co. KG</b>						
Herr Dr. Kirscher	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Frau Dr. Lutter	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
<b>Novartis Pharma GmbH</b>						
Herr Dr. Bodey	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Frau Dr. Denzer-Lippmann	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
<b>MSD Sharp &amp; Dohme GmbH</b>						
Frau Tränkl	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Frau Man-Ngoc Truong	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
<b>Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.</b>						
Herr Bussilliat	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
<b>DGGG, DGHO, NOGGO</b>						
Herr Dr. Grabowski	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein

Herr Prof. Dr. Wörmann	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Daiichi Sankyo Deutschland GmbH						
Frau Fischer	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Frau Dr. Fasan	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

## 5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

### 5.1 Stellungnahme AstraZeneca GmbH

Datum	22.02.2023
Stellungnahme zu	Olaparib (Lynparza®)
Stellungnahme von	AstraZeneca GmbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die AstraZeneca GmbH (AstraZeneca) nimmt nachfolgend im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a Sozialgesetzbuch V (SGB V) zu der am 01.02.2023 veröffentlichten Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zum Wirkstoff Olaparib (Lynparza®) in der Indikation Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom und primäres Peritonealkarzinom (Vorgangsnummer 2022-11-01-D-885) Stellung.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Olaparib (Lynparza®) in Kombination mit Bevacizumab wird angewendet für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO (Internationale Vereinigung für Gynäkologie und Geburtskunde)-Stadien III und IV) <i>high-grade</i> epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben und deren Tumor mit einem positiven Status der homologen Rekombinations-Defizienz (HRD) assoziiert ist. Der Status HRD-positiv ist definiert entweder durch eine Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen (<i>BRCA</i>)1/2-Mutation und/oder genomische Instabilität [1]. Grundlage für die Nutzenbewertung stellt der finale Datenschnitt zum Gesamtüberleben (22.03.2022) der internationalen, multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie PAOLA-1 dar [2].</li></ul>	<p>Die einleitenden Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Zusammenfassung der Stellungnahme zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V</b></li></ul> <p>Für alle Patientinnen der Indikation besteht aus Sicht von AstraZeneca auf Basis</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• der finalen Daten zum Gesamtüberleben,</li><li>• der finalen Daten zum Fortschreiten oder Wiederauftreten der Erkrankung,</li><li>• der patientenberichteten Daten zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität</li><li>• sowie der Ergebnisse zur Sicherheit</li></ul> <p>ein <b>Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen</b> für Olaparib+Bevacizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) [2]. Die Erhaltungstherapie bestehend aus Olaparib+Bevacizumab wird über einen begrenzten Zeitraum von 24 Monaten gegeben. Der anhaltende Effekt der Therapie auf alle Wirksamkeitsendpunkte weit über diesen Behandlungszeitraum hinaus ist bemerkenswert.</p> <p>Das Mortalitätsrisiko wurde unter Olaparib+Bevacizumab gegenüber der zVT statistisch signifikant und klinisch relevant um 32% reduziert. Der Zugewinn von 1,5 Jahren medianen Überlebens ist als erhebliche und nachhaltige Verbesserung des therapielevanten Nutzens zu werten. Ein vergleichbarer Fortschritt konnte für die Therapie von Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom in den vergangenen 20 Jahren nicht erreicht werden [3].</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Darüber hinaus sind aus Sicht von AstraZeneca die weiteren angeführten Wirksamkeitsendpunkte für die Ableitung des Zusatznutzens heranzuziehen.</p> <p>Die Erhaltungstherapie mit Olaparib+Bevacizumab verringert deutlich das Auftreten von Rezidiven bei Patientinnen mit Tumorfreiheit nach Abschluss der Erstlinien-Chemotherapie [2]. Das Auftreten eines Rezidivs ist beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom direkt patientenrelevant, denn es geht mit einer deutlichen Verschlechterung der Prognose und dem Scheitern des Heilungsversuches einher [4]. Das Rezidivrisiko ist im Zeitraum bis 3 Jahren nach Abschluss der primären Chemotherapie am höchsten [5]. Dieser Zeitraum ist durch die Daten der Studie PAOLA-1 abgedeckt. Im Beobachtungszeitraum von ca. fünf Jahren konnte mit 52,9% für die Mehrheit der Patientinnen mit Olaparib+Bevacizumab kein Rezidivereignis festgestellt werden. Im Gegensatz dazu war dies unter der zVT lediglich für eine Minderheit von 20,8% zu erreichen [2].</p> <p>In der Gesamtpopulation wurde zudem eine deutliche Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (PFS) um knapp 2,5 Jahre unter Olaparib+Bevacizumab im Vergleich zur zVT gezeigt (46,9 versus 17,6 Monate im Median). Mit den signifikanten Ergebnissen zu den Endpunkten Zeit bis zur ersten Folgetherapie (TFST), progressionsfreies Überleben 2 (PFS2) und Zeit bis zur zweiten Folgetherapie (TSST) zeigt sich zudem ein für alle Wirksamkeitsendpunkte anhaltend positiver Effekt auch in weitere Therapielinien hinein [2].</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Kombinationstherapie mit Olaparib+Bevacizumab zeigte keine neuen Sicherheitssignale im Vergleich zu den bisher bekannten Sicherheitsprofilen der Einzelsubstanzen. Dabei sind die unter der Erhaltungstherapie mit Olaparib+Bevacizumab potentiell auftretenden unerwünschten Ereignisse (UE) meist von kurzer Dauer, in der Regel reversibel und bei Gynäkolog:innen und Onkolog:innen bekannt, einschätzbar und gut behandelbar [2].</p> <p>Die Daten zur patientenberichteten Lebensqualität zeigten auf Basis der Analyse der Zeit bis zur ersten Verschlechterung keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Die Analyse der Zeit bis zu einer dauerhaften Verschlechterung konnte darüber hinaus Vorteile für Olaparib+Bevacizumab im Vergleich zur zVT aufzeigen. Dauerhaft bedeutet in diesem Zusammenhang eine über den Beobachtungszeitraum von 24 Monaten anhaltende Verschlechterung. Insgesamt besteht damit eine mindestens gleichbleibende Lebensqualität, welche für Patientinnen unter einer Erhaltungstherapie eine große Bedeutung hat [2].</p> <p>Auf Basis der genannten statistisch signifikanten und klinisch hochrelevanten Wirksamkeitsergebnisse, insbesondere dem deutlich verlängerten Gesamtüberleben, ist bei gleichbleibender Lebensqualität trotz Auftretens reversibler und behandelbarer UE die Ableitung eines erheblichen Zusatznutzens gerechtfertigt.</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Im weiteren Verlauf der Stellungnahme wird auf folgende spezifische Aspekte eingegangen:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Vorteil im Gesamtüberleben für die gesamte Zielpopulation</li><li>• Relevanz der Analysen bezüglich der Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung für patientenberichtete Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität</li><li>• Berücksichtigung weiterer Wirksamkeitsendpunkte für die Ableitung des Zusatznutzens</li><li>• Betrachtung und Einordnung der Ergebnisse zu Sicherheitsendpunkten</li></ul>	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.47 ff, Z. 10 ff S. I.54 ff, Z. 1 ff	<p><b>Erheblicher Zusatznutzen im Gesamtüberleben für die gesamte Zielpopulation der Patientinnen mit einem positiven HRD-Status</b></p> <p><u>IQWiG Nutzenbewertung</u></p> <p>In seiner Bewertung kommt das IQWiG zu dem Ergebnis, dass für den Endpunkt Gesamtüberleben ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Olaparib+Bevacizumab im Vergleich zu Placebo+Bevacizumab vorliegt. Aus Sicht des IQWiG liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Ergebnis der Erstlinientherapie“ vor. Die Bewertung des IQWiG beruht auf einer metaanalytischen Zusammenfassung der Subgruppen NED [PDS]<sup>1</sup> und NED/CR [Chemo]<sup>2</sup> sowie NED/CR [IDS]<sup>3</sup> und PR<sup>4</sup>, wobei für die zusammengefassten Gruppen NED [PDS] und NED/CR [Chemo] ein Zusatznutzen abgeleitet wird, während für</p>	

1 Patientinnen, deren Tumor im Rahmen der PDS makroskopisch vollständig reseziert wurde und die nach Abschluss der Erstlinien-Chemotherapie in der Bildgebung, klinisch und entsprechend des Tumormarkers keine nachweisbare Erkrankung hatten (NED), ohne dass zwischendurch ein Progress stattgefunden hat.

2 Patientinnen, deren Tumor im Rahmen der PDS oder IDS makroskopisch nicht vollständig reseziert wurde bzw. Patientinnen ohne Operation, die nach Abschluss der Erstlinien-Chemotherapie in der Bildgebung, klinisch und entsprechend des Tumormarkers keine nachweisbare Erkrankung (CR) hatten, ohne dass zwischendurch ein Progress stattgefunden hat.

3 Patientinnen, deren Tumor im Rahmen der IDS makroskopisch vollständig reseziert wurde und die nach Abschluss der Erstlinien-Chemotherapie in der Bildgebung, klinisch und entsprechend des Tumormarkers keine nachweisbare Erkrankung (CR) hatten, ohne dass zwischendurch ein Progress stattgefunden hat.

4 Patientinnen, deren Tumor im Rahmen der PDS oder IDS makroskopisch nicht vollständig reseziert wurde bzw. Patientinnen ohne Operation, die nach Abschluss der Erstlinien-Chemotherapie in der Bildgebung, klinisch oder entsprechend des Tumormarkers eine nachweisbare Erkrankung mit partiellem Ansprechen hatten.

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>die zusammengefassten Gruppen NED/CR [IDS] und PR kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen besteht.</p> <p><u>Position von AstraZeneca</u></p> <p>Im Dossier wurden gemäß den Befristungsaufgaben des Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) vom 03.06.2021 [6] die Ergebnisse des finalen Datenschnitts zum Gesamtüberleben sowie aller weiteren patientenrelevanten Endpunkte vorgelegt [2]. Dadurch liegt ein valider und belastbarer Datenschnitt mit einer Datenreife von 42% und einer medianen Beobachtungsdauer für das Gesamtüberleben von fast fünf Jahren vor.</p> <p>Das Gesamtüberleben zeigte zum finalen Datenschnitt einen statistisch signifikanten Vorteil für Olaparib+Bevacizumab im Vergleich zur zVT (<i>Hazard Ratio</i> (HR) [95%-Konfidenzintervall (KI)]: 0,68 [0,50; 0,94]; p=0,0169). Das Mortalitätsrisiko wurde um 32% reduziert. Für Patientinnen im Olaparib+Bevacizumab-Arm lag das mediane Gesamtüberleben bei 75,2 Monaten, wohingegen dieses für Patientinnen im Placebo+Bevacizumab-Arm bereits nach 57,3 Monaten erreicht wurde. Das bedeutet eine erhebliche und klinisch relevante Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens um 1,5 Jahre, ein Zugewinn von über 30% [2]. Dies ist umso bemerkenswerter, da bereits die Überlebenskurve des Vergleichsarms eine beeindruckende Entwicklung abbildet,</p>	<p>Die Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>welche das Ergebnis der Bemühungen zur besten Versorgung für Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom verdeutlicht.</p> <p>Die Ergebnisse der Studie PAOLA-1 stellen eine bedeutsame sowie eine im Therapiegebiet noch nie zuvor erreichte Verlängerung des Gesamtüberlebens in der gesamten Zielpopulation dar.</p> <p>In der Subgruppenanalyse des Gesamtüberlebens zeigte sich im finalen Datenschnitt für das Merkmal „Ergebnis der Erstlinientherapie“ keine Effektmodifikation; der p-Wert für die Interaktionsanalyse betrug <math>p=0,0501</math> [2]. Folglich ist der Interaktionsterm für dieses Merkmal zum Niveau <math>\alpha = 0,05</math> nicht statistisch signifikant. Gemäß den geltenden Standards wird damit nicht von einer Effektmodifikation, das heißt von unterschiedlichen Effekten zwischen den Subgruppen, ausgegangen [7]. Diese Interpretation entspricht auch den Vorgaben der Allgemeinen Methoden des IQWiG. Hiernach liegt eine Effektmodifikation nur vor, falls „das Ergebnis eines Heterogenitäts- oder Interaktionstests zwischen wichtigen Subgruppen zum Niveau <math>\alpha = 0,05</math> signifikant“ ist [7]. Der vom IQWiG herangezogene statistisch signifikante Interaktionstest für das Merkmal „Ergebnis der Erstlinientherapie“ aus der vorherigen Interimsanalyse kann nicht als Grund für eine separate Zusatznutzenableitung in dem aktuellen Verfahren gelten.</p>	<p><u>Mortalität</u></p> <p>Das Gesamtüberleben ist in der Studie PAOLA-1 als die Zeit zwischen Randomisierung und Tod, ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache, definiert.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich bezogen auf die bewertungsrelevante Teilpopulation (mit positivem HRD-Status) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Olaparib in Kombination mit Bevacizumab.</p> <p>Das Ausmaß der erzielten Verlängerung im Gesamtüberleben wird als eine deutliche Verbesserung bewertet.</p> <p>Es liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Ergebnis der Erstlinientherapie“ für das Gesamtüberleben vor. Da bei einer zusammengefassten Betrachtung der Subgruppen der Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor nach Primäroperation (NED [PDS]) und der Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor / mit vollständigem Ansprechen nach Chemotherapie (NED / CR [Chemo]) einerseits</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Aus der Sicht von AstraZeneca ist daher eine getrennte Betrachtung der Subgruppen und insbesondere eine meta-analytische Zusammenfassung einzelner Subgruppen ohne Vorliegen eines statistisch signifikanten Interaktionswerts aus methodischen Gründen nicht angezeigt. Zudem existieren zum finalen Datenschnitt in allen vier Subgruppenausprägungen durchweg gleichgerichtete Effekte zugunsten von Olaparib+Bevacizumab im Vergleich zur zVT [2].</p> <p>Abgesehen von rein methodischen Gründen ist die vorgenommene Zusammenlegung von Subgruppen aus klinischer Sicht nicht sinnvoll. Bereits im Rahmen des Erstbewertungsverfahrens wurde dies umfangreich diskutiert [8]. Im Ergebnis folgte der G-BA in den Tragenden Gründen zum Beschluss den Stellungnahmen der klinischen Experten und sah die klinische Relevanz und klare Abgrenzbarkeit der Subgruppen als unsicher an [9]. Der G-BA begründete dies einerseits mit dem Fehlen eindeutiger Daten bezüglich der prognostischen und prädiktiven Relevanz des Ergebnisses des Intervall-Debulking aus deutschen Zentren, welches eine abschließende Einordnung der klinischen Relevanz der Subgruppenmerkmale erschwere. Darüber hinaus bestünden Unsicherheiten hinsichtlich der methodischen Verlässlichkeit der Abgrenzbarkeit der Patientengruppen. In diesem Zusammenhang werde laut klinischen Experten der Remissionsstatus derzeit nicht als prädiktiver Faktor herangezogen. Vor dem Hintergrund der bestehenden Unsicherheiten konnten getrennte Aussagen zum Zusatznutzen nicht mit der erforderlichen Sicherheit abgeleitet</p>	<p>sowie der Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor / mit vollständigem Ansprechen nach Intervalloperation (NED / CR [IDS]) und der Patientinnen mit partiellem Ansprechen (PR) andererseits jeweils eine homologe Datenlage vorliegt, werden die jeweiligen Ergebnisse aus einer entsprechenden Metaanalyse für diese zusammengefassten Subgruppen betrachtet. Demnach ergibt sich für erstere Patientinnen (NED [PDS] und NED / CR [Chemo]) ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Olaparib in Kombination mit Bevacizumab. Für letztere Patientinnen (NED / CR [IDS] und PR) hingegen zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Bei der Interpretation dieses Ergebnisses fallen bedeutsame Unsicherheiten ins Gewicht.</p> <p>Die klinische Relevanz der beschriebenen Subgruppen erscheint insbesondere vor dem Hintergrund der im vorliegenden Stellungnahmeverfahren vorgebrachten Einschätzungen klinischer Experten unsicher. Diesbezüglich erschwere auch das Fehlen eindeutiger Daten bezüglich der prognostischen und prädiktiven Relevanz des Ergebnisses des Intervall-Debulking aus deutschen Zentren eine abschließende Einordnung der klinischen Relevanz der beschriebenen Subgruppen-Merkmale. Zudem bestehen Unsicherheiten hinsichtlich der methodischen Verlässlichkeit der Abgrenzbarkeit der jeweiligen Patientengruppen. Laut klinischen Experten ist nach erfolgter Debulking-Operation von einer Ungenauigkeit bezüglich der Unterscheidung zwischen</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>werden. Der G-BA folgte demnach nicht der Empfehlung des IQWiG, den Zusatznutzen nach paarweisen Subgruppen differenziert abzuleiten, sondern bewertete den Zusatznutzen für die gesamte Zielpopulation [9].</p> <p>Auch nach aktuellem Kenntnisstand hat sich keine Änderung zu den Unsicherheiten der Abgrenzbarkeit und klinischen Relevanz der Subgruppen ergeben.</p> <p>In den Empfehlungen der S3-Leitlinie zur „Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren“ wird für die Primärtherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms keine Differenzierung zwischen Subgruppen vorgenommen. Die Kombinationstherapie mit Olaparib+Bevacizumab wird für alle Patientinnen in der Zielpopulation empfohlen [4].</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung</u></p> <p>Eine wie vom IQWiG vorgeschlagene, differenzierte Betrachtung der Zielpopulation in Bezug auf die Ergebnisse zum Gesamtüberleben ist aus Sicht von AstraZeneca weder aus methodischen noch aus klinischen Gründen angemessen und widerspricht der Versorgungsrealität. Für das Gesamtüberleben ergibt sich somit für die gesamte Zielpopulation der Patientinnen mit einem positiven HRD-Status ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Olaparib+Bevacizumab im Vergleich zur zVT.</p>	<p>Narbengewebe und Resttumor auf Basis bildgebender Verfahren auszugehen. In diesem Zusammenhang wird laut klinischen Experten der Remissionsstatus derzeit nicht als prädiktiver Faktor herangezogen.</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Vor dem Hintergrund der beschriebenen Unsicherheiten wird die bestehende Datenlage zur beobachteten Effektmodifikation durch das Merkmal „Ergebnis der Erstlinientherapie“ in der vorliegenden Operationalisierung als nicht hinreichend angesehen, um mit der erforderlichen Sicherheit entsprechend getrennte Aussagen zum Zusatznutzen in der Gesamtbewertung abzuleiten.
S. I.37	<p><b><i>Das Fortschreiten oder Wiederauftreten der Erkrankung sowie die Zeit bis zur Folgetherapie sind beim primär fortgeschrittenen Ovarialkarzinom direkt patientenrelevant und somit in die Nutzenbewertung einzuschließen.</i></b></p> <p><u>IQWiG Nutzenbewertung</u></p> <p>Die in der Studie erhobenen und im Dossier dargestellten Endpunkte Rezidivrate, rezidivfreies Überleben (RFS), PFS sowie PFS2, TFST und TSST werden im Nutzenbewertungsbericht des IQWiG zur Ableitung eines Zusatznutzens nicht berücksichtigt. Eine Begründung dafür ist der Bewertung nicht zu entnehmen.</p> <p><u>Position von AstraZeneca</u></p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Im Zulassungsverfahren wurden die Ergebnisse zum Fortschreiten der Erkrankung als klinisch relevant berücksichtigt und trugen maßgeblich dazu bei, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis für Olaparib+Bevacizumab gegenüber Placebo+Bevacizumab für die Zielpopulation als positiv eingestuft wurde [10]. Durch das einseitige Weglassen wichtiger Aspekte entsteht in der Nutzenbewertung des IQWiG daher ein gegenüber der Zulassung erheblich verzerrtes Gesamtbild.</p> <p><i>Rezidive</i></p> <p>Patientinnen mit Tumorfreiheit nach Ende der Platin-basierten Chemotherapie haben die bestmögliche Ausgangslage für eine dauerhafte Rezidivfreiheit, ein Langzeitüberleben und somit letztlich Chance auf Heilung der Krebserkrankung [11-16]. Tritt bei diesen Patientinnen ein Rezidiv auf, bedeutet das Fortschreiten der Erkrankung das Scheitern des Heilversuchs und ist unmittelbar patientenrelevant [4, 17].</p> <p>Unter bisher verfügbaren Therapieoptionen traten Rezidive bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom vorwiegend im Zeitraum zwischen zwei und drei Jahren nach Abschluss der Platin-basierten Chemotherapie auf (<b>Tabelle 1</b>). Ebenso bestätigt wird dies durch eine große Metaanalyse von sieben Studien. Der Anteil an Patientinnen ohne RFS-Ereignis betrug hierin 42%, 35%, and 31% zu Jahr 3, Jahr 5 bzw. Jahr 7 [5].</p>	<p>Die Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><i>Rezidive</i></p> <p>Für die Nutzenbewertung hat der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse zu Rezidivraten und dem Rezidivfreien Überleben (RFS) vorgelegt.</p> <p>Die Auswertungen basieren auf Erhebungen zu einer Teilpopulation derjenigen Patientinnen, die bei Randomisierung ein vollständiges Ansprechen nach der Primärtherapie aus Operation und platinbasierter Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab zeigten. Das vollständige Ansprechen war dabei als das Nicht-Vorliegen von Ziel- oder nicht-Ziel-Läsionen (bestimmt durch eine radiologische Untersuchung) definiert. Somit waren von dieser Teilpopulation die Subgruppen NED [PDS], NED/CR [IDS] und NED/CR [Chemo]) umfasst, welche einen Anteil von ca. 81 % der Patientinnen mit positivem HRD-Status ausmachen.</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																		
	<p>Tabelle 1: Ergebnisse für den Anteil an Patientinnen ohne RFS-Ereignis unter der Therapie mit Olaparib±Bevacizumab im Vergleich zu bisherigen Therapieoptionen</p> <table border="1" data-bbox="315 627 1171 1233"> <thead> <tr> <th rowspan="3">Studie (Arm)</th> <th colspan="3">Patientinnen ohne RFS-Ereignis<sup>a</sup> %</th> </tr> <tr> <th colspan="3">Nachbeobachtungszeitraum</th> </tr> <tr> <th>3 Jahre</th> <th>5 Jahre</th> <th>7 Jahre</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4"><i>Therapie mit Olaparib</i></td> </tr> <tr> <td>PAOLA-1 (Olaparib+Bevacizumab)</td> <td>62%<sup>b</sup></td> <td>53%<sup>c</sup></td> <td>NA<sup>d</sup></td> </tr> <tr> <td>SOLO1 (Olaparib)</td> <td>66%<sup>e</sup></td> <td>58%<sup>f</sup></td> <td>57%<sup>g</sup></td> </tr> <tr> <td colspan="4"><i>Bisherige Therapieoptionen</i></td> </tr> <tr> <td>PAOLA-1 (Placebo+Bevacizumab)</td> <td>24%<sup>b</sup></td> <td>21%<sup>c</sup></td> <td>NA<sup>d</sup></td> </tr> <tr> <td>SOLO1 (Placebo)</td> <td>32%<sup>e</sup></td> <td>27%<sup>f</sup></td> <td>27%<sup>g</sup></td> </tr> </tbody> </table> <p>a: Rezidiv oder Tod</p>	Studie (Arm)	Patientinnen ohne RFS-Ereignis <sup>a</sup> %			Nachbeobachtungszeitraum			3 Jahre	5 Jahre	7 Jahre	<i>Therapie mit Olaparib</i>				PAOLA-1 (Olaparib+Bevacizumab)	62% <sup>b</sup>	53% <sup>c</sup>	NA <sup>d</sup>	SOLO1 (Olaparib)	66% <sup>e</sup>	58% <sup>f</sup>	57% <sup>g</sup>	<i>Bisherige Therapieoptionen</i>				PAOLA-1 (Placebo+Bevacizumab)	24% <sup>b</sup>	21% <sup>c</sup>	NA <sup>d</sup>	SOLO1 (Placebo)	32% <sup>e</sup>	27% <sup>f</sup>	27% <sup>g</sup>	<p>Rezidive (RFS und Rezidivraten) wurden operationalisiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum objektiv festgestellten Rezidiv (modifizierte RECIST-Kriterien Version 1.1) oder Tod aus jeglichem Grund, je nach dem was früher eintrat. Der pharmazeutische Unternehmer geht hierbei von einem kurativen Therapieansatz aus und interpretiert das Auftreten eines Rezidivs als Scheitern eines Heilungsversuchs.</p> <p>Nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse ist bei der weit überwiegenden Anzahl der Patientinnen im vorliegenden Anwendungsgebiet im weiteren Krankheitsverlauf von einem Rezidiv bzw. einem Progressionsereignis auszugehen. Mehrere Studien<sup>6,7</sup> zeigen selbst nach komplettem klinischen oder pathologisch kompletten Ansprechen eine hohe Rate an Rezidiven nach einer platinhaltigen Erstlinienchemotherapie.</p>
Studie (Arm)	Patientinnen ohne RFS-Ereignis <sup>a</sup> %																																			
	Nachbeobachtungszeitraum																																			
	3 Jahre	5 Jahre	7 Jahre																																	
<i>Therapie mit Olaparib</i>																																				
PAOLA-1 (Olaparib+Bevacizumab)	62% <sup>b</sup>	53% <sup>c</sup>	NA <sup>d</sup>																																	
SOLO1 (Olaparib)	66% <sup>e</sup>	58% <sup>f</sup>	57% <sup>g</sup>																																	
<i>Bisherige Therapieoptionen</i>																																				
PAOLA-1 (Placebo+Bevacizumab)	24% <sup>b</sup>	21% <sup>c</sup>	NA <sup>d</sup>																																	
SOLO1 (Placebo)	32% <sup>e</sup>	27% <sup>f</sup>	27% <sup>g</sup>																																	

<sup>6</sup> Chen H, Fang F, Liu GJ, Xie HY, Zou J, Feng D. Maintenance chemotherapy for ovarian cancer. Cochrane Database Syst Rev 2013; (6): CD007414.

<sup>7</sup> Coleman RL, Monk BJ, Sood AK, Herzog TJ. Latest research and treatment of advanced-stage epithelial ovarian cancer. Nat Rev Clin Oncol 2013; 10(4): 211-224.

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>b: Datenschnitt 22.03.2020 (Quelle: [18]); Bezogen auf den Anteil an Patientinnen, welche nach Platin-basierter Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab bei Randomisierung tumorfrei waren  c: Datenschnitt 22.03.2022 (Quelle: [2]); Bezogen auf den Anteil an Patientinnen, welche nach Platin-basierter Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab bei Randomisierung tumorfrei waren  d: Die Studie PAOLA-1 ist gemäß CSP 3 Jahre nach der finalen PFS-Analyse mit einer medianen Beobachtungsdauer von etwa 5 Jahren abgeschlossen  e: Datenschnitt: 17.05.2018 (Quelle: [19]); Bezogen auf den Anteil an Patientinnen, welche nach Platin-basierter Chemotherapie bei Randomisierung tumorfrei waren  f: Datenschnitt 05.03.2020 (Quelle: [20]); Bezogen auf den Anteil an Patientinnen, welche gemäß eCRF nach Platin-basierter Chemotherapie zu Baseline tumorfrei waren  g: Datenschnitt 07.03.2022 (Quelle: eigene Berechnungen); Bezogen auf den Anteil an Patientinnen, welche nach Platin-basierter Chemotherapie bei Randomisierung tumorfrei waren</p> <p>In der Studie PAOLA-1 war der Anteil der Patientinnen<sup>5</sup> die unter Olaparib+Bevacizumab im Nachbeobachtungszeitraum ein Rezidiv hatten oder verstarben, deutlich niedriger als unter einer alleinigen Erhaltungstherapie mit Bevacizumab. Der Unterschied in der Ereignisrate nach fünf Jahren ist statistisch signifikant (Relatives Risiko (RR) [95%-KI]: 0,59 [0,50; 0,71]; p&lt;0,0001). In der Ereigniszeitanalyse wurde das Risiko für ein Rezidiv oder Tod unter Olaparib+Bevacizumab um 64% reduziert (HR [95%-KI]: 0,36 [0,27; 0,49]; p&lt;0,0001). Das mediane RFS wurde durch Olaparib+Bevacizumab um fast vier Jahre verlängert (65,7 Monate versus 18,7 Monate).</p>	<p>Auch die Ergebnisse der Studie PAOLA-1 weisen eine hohe Rezidivrate von etwa 76 % nach ca. 4,5 Jahren bzw. 79 % nach ca. 6,5 Jahren Studiendauer bei Patientinnen mit einem vollständigen Ansprechen bei Randomisierung im Vergleichsarm auf.</p>

<sup>5</sup> Bezogen auf die Patientinnen, die nach Abschluss der platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie tumorfrei waren.

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Langzeitdaten aus der Studie SOLO1, in der Olaparib als Monotherapie bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom und Ansprechen nach Platin-basierter Erstlinien-Chemotherapie untersucht wurde, zeigen nach sieben Jahren Nachbeobachtungszeit ebenfalls hohe Raten an rezidivfreien Patientinnen.</p> <p>Auch die finalen Daten zum Gesamtüberleben der Studie PAOLA-1 mit einem medianen Überleben von 75,2 Monaten im Olaparib+Bevacizumab-Arm unterstreichen den kurativen Ansatz der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms.</p> <p>Der G-BA und das IQWiG haben bereits in vorangegangenen Verfahren bei unterschiedlichen Tumorentitäten das Auftreten von Rezidiven bei tumorfreien Patientinnen, die mit einem kurativen Therapieansatz behandelt werden, als unmittelbar patientenrelevant eingestuft [21-23].</p> <p><i>Progressionsfreies Überleben (PFS und PFS2)</i></p> <p>Ein Fortschreiten der Erkrankung ist mit einer deutlichen Verschlechterung der Lebensqualität verbunden, wie in einer aktuellen Analyse von Harter et al. bei Patientinnen mit primärem Ovarialkarzinom gezeigt wurde [24].</p> <p>In der Studie PAOLA-1 lag für das PFS ein klinisch relevanter und statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Olaparib+Bevacizumab im Vergleich zur zVT für die gesamte</p>	<p>Auch aus den von klinischen Experten im vorliegenden Stellungnahmeverfahren vorgebrachten Einschätzungen geht hervor, dass es derzeit nicht abschließend beurteilbar ist, inwieweit im vorliegenden Anwendungsgebiet auch durch den Einsatz von Olaparib in Kombination mit Bevacizumab in der Erhaltungstherapie eine kurative Situation entstehen könnte.</p> <p>Die Ergebnisse zu den Endpunkten Rezidivrate und RFS werden deshalb in der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen.</p> <p><i>Progressionsfreies Überleben 1 (PFS1)</i></p> <p>Das PFS1 stellt den primären Endpunkt der Studie PAOLA-1 dar. Es ist operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zur objektiven Krankheitsprogression nach modifizierten RECIST-Kriterien Version 1.1 oder Tod jeglicher Ursache. Unter Olaparib in</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zielpopulation vor (HR [95%-KI]: 0,42 [0,32; 0,55] p&lt;0,0001). Das mediane PFS im Olaparib+Bevacizumab-Arm lag bei 46,9 Monaten im Vergleich zu 17,6 Monaten im Kontrollarm. Dies entsprach einer Verlängerung des PFS um knapp 2,5 Jahre [2].</p> <p>Der Wirksamkeitsvorteil konnte auch für PFS2 gezeigt werden. Es lagen für die gesamte Zielpopulation statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile zugunsten von Olaparib+Bevacizumab vor (HR [95%-KI]: 0,56 [0,42; 0,75]; p&lt;0,0001). Das mediane PFS2 lag im Olaparib+Bevacizumab-Arm bei 75,2 Monaten und bei 37,7 Monaten für die zVT [2].</p> <p><i>Zeit bis zur ersten und zweiten Folgetherapie (TFST und TSST)</i></p> <p>Für die beiden Endpunkte TFST und TSST wird ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten von Olaparib+Bevacizumab im Vergleich zur zVT dargestellt. Die Unterschiede sind von hoher klinischer Relevanz, mit einem HR von 0,43 bzw. 0,54. Die mediane Zeit bis zur ersten bzw. zweiten Folgetherapie konnte signifikant hinausgezögert werden. Im Falle von TSST betrug die Differenz gegenüber der zVT mehr als drei Jahre [2].</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung</u></p> <p>Rezidivrate und RFS sind auch beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom als unmittelbar patientenrelevante Endpunkte in die Bewertung des Zusatznutzens aufzunehmen. Die</p>	<p>Kombination mit Bevacizumab ist das PFS1 im Vergleich zu Bevacizumab statistisch signifikant verlängert.</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS1 handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente Mortalität wird bereits über den Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente Krankheitsprogression erfolgt nach RECIST-Kriterien und damit nicht symptombezogen, sondern mittels bildgebender Verfahren.</p> <p>Dieses Vorgehen entspricht nicht den Empfehlungen in dieser Indikation. So soll gemäß der deutschen S3-Leitlinie bei symptomfreien Patientinnen keine routinemäßige apparative Diagnostik oder Markerbestimmung durchgeführt werden, da keine Verlängerung des Gesamtüberlebens bei einem früheren Beginn einer Folgetherapie erwartet wird. Erst bei vorliegender Symptomatik soll eine Folgetherapie eingeleitet werden.</p> <p>Unter Berücksichtigung der aufgeführten Aspekte wird der Endpunkt PFS1 nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.</p> <p><i>Progressionsfreies Überleben 2 (PFS2)</i></p> <p>Das PFS2 ist in der Studie PAOLA-1 definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur zweiten Krankheitsprogression (Beurteilung</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Kombinationstherapie mit Olaparib+Bevacizumab zeigt im Vergleich zu Placebo+Bevacizumab eine statistisch signifikante und deutliche Verlängerung des rezidivfreien Überlebens für Patientinnen, die nach Abschluss der Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie tumorfrei waren. Darüber hinaus bewirkt Olaparib+Bevacizumab im Vergleich zur zVT eine statistisch signifikante Verlängerung der Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung und dem Einsatz nachfolgender Therapien in der gesamten Zielpopulation. Aufgrund der gegebenen Patientenrelevanz der betrachteten Morbiditätsfaktoren wird für diese in der Gesamtschau ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen abgeleitet.</p>	<p>mittels jeweiliger Routinemethode (beinhaltet bildgebende Verfahren), CA-125<sup>8</sup>-Messung oder Progress anhand von Symptomen) oder Tod jeglicher Ursache.</p> <p>Unter Olaparib in Kombination mit Bevacizumab ist das PFS2 im Vergleich zu Bevacizumab statistisch signifikant verlängert.</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS2 handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente Mortalität wird bereits über den sekundären Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben.</p> <p>Die Erhebung der Morbiditätskomponente Krankheitsprogression des Endpunkts PFS2 erfolgte mittels bildgebender Verfahren, durch laborparametrische Erhebungen (CA-125-Messung oder anhand von Symptomen (symptomatischer Progress). Es liegen keine Informationen dazu vor, bei welchem Anteil der Patientinnen ein symptomatischer Progress als Grund für die Diagnose angegeben wurde. Zudem soll, wie bereits für den Endpunkt PFS1 diskutiert, bei symptomfreien Patientinnen im vorliegenden Anwendungsgebiet keine routinemäßige apparative Diagnostik sowie keine Markerbestimmung, insbesondere keine Bestimmung des CA-125-Levels, durchgeführt werden. Unter Berücksichtigung der</p>

<sup>8</sup>Cancer Antigen - 125

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		aufgeführten Aspekte wird der Endpunkt PFS2 nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.40	<p><b><i>Relevanz der Analysen bezüglich der Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung für patientenberichtete Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität</i></b></p> <p><u>IQWiG Nutzenbewertung</u></p> <p>Die im Dossier dargestellten Operationalisierungen für die patientenberichtete Morbidität sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität (Zeit bis zur <u>ersten</u> klinisch relevanten Verschlechterung und Zeit bis zur <u>dauerhaften</u> klinisch relevanten Verschlechterung) werden vom IQWiG als patientenrelevant erachtet. Für die Bewertung zieht das IQWiG jedoch nur die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung heran. Begründet wird dies zum einen damit, dass die Beobachtungszeit der patientenberichteten Endpunkte nicht den gesamten Beobachtungszeitraum abdeckt und damit nicht sicher von hinreichend gleichen Beobachtungszeiten über den Studienverlauf ausgegangen werden kann. Zum anderen werden der kontinuierliche Rückgang des Anteils ausgefüllter Fragebögen sowie die Unterschiede in den Rücklaufquoten zwischen den Behandlungsarmen angemerkt.</p>	

<p><u>Position von AstraZeneca</u> Die Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung misst die Zeit bis zu einer über den Beobachtungszeitraum von 24 Monaten anhaltenden Verschlechterung der patientenberichteten Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität.</p> <p>In der Studie PAOLA-1 wurde die Erhebung der patientenberichteten Morbidität sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität selbst nach Krankheitsprogression gemäß Studienprotokoll im Rahmen des Follow-up fortgesetzt [25]. Auch die tatsächliche Beobachtungsdauer der patientenberichteten Endpunkte (definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum frühesten der folgenden Ereignisse: Datenschnitt, Tod oder letzte Erhebung des jeweiligen Fragebogens inkl. Patientin zu krank, um den Fragebogen zu beantworten) betrug im Median in beiden Studienarmen etwa 24 Monate und war damit zwischen beiden Behandlungsarmen hinreichend vergleichbar. Die mediane Behandlungsdauer unter der Therapie mit Olaparib+Bevacizumab betrug 23,8 Monate, die mediane Behandlungsdauer mit Placebo+Bevacizumab betrug 16,8 Monate [2]. Die patientenberichteten Endpunkte wurden daher über einen ausreichend langen Zeitraum erhoben und decken den Zeitraum der aktiven Therapie ab.</p> <p>In anderen Nutzenbewertungsverfahren wurde die Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung bereits von IQWiG und G-BA als patientenrelevant eingestuft und für die Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen [26, 27]. Die Operationalisierung war dabei vergleichbar mit den durchgeführten Analysen der vorliegenden Nutzenbewertung: Es wurde jeweils die Zeit von der Randomisierung bis zu einer klinisch relevanten Verschlechterung im Vergleich zu Baseline ohne nachfolgende Erhebung mit einer Punktzahl unterhalb der jeweiligen Responseschwelle analysiert. Patientinnen ohne weitere Messung</p>	<p>Die Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><i>Symptomatik</i></p> <p>Die Symptomatik wird in der Studie PAOLA-1 mittels der Symptomskalen des krankheitsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 sowie des krankheitsspezifischen Zusatzmoduls für das Ovarialkarzinom EORTC QLQ-OV28 erhoben.</p> <p>Für die Endpunkte EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-OV28 legt der pharmazeutische Unternehmer Responderanalysen mit den Operationalisierungen „Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung“ sowie „Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung“ ohne nachfolgende Erhebung mit einer Punktzahl unterhalb der jeweiligen Responseschwelle im Vergleich zu Baseline vor.</p> <p>Die Erhebung der patientenberichteten Endpunkte erfolgte über 2 Jahre nach Studienbeginn unabhängig von einer Krankheitsprogression. Die mediane Beobachtungsdauer liegt in beiden Behandlungsarmen bei 24 Monaten, wobei unklar ist, wie diese berechnet wurde.</p> <p>Beide vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Operationalisierungen sind patientenrelevant. Zwar wurden gleiche mediane Beobachtungszeiten in den beiden Behandlungsarmen berichtet. Im Studienverlauf zeigt sich aber ein kontinuierlicher Rückgang des Anteils der ausgefüllten Fragebogen. Dieser Rückgang lässt sich nicht allein durch die im Beobachtungszeitraum verstorbenen Patientinnen erklären. Bereits nach 12 Monaten liegt der Anteil an ausgefüllten Fragebogen bei ca. 67 % im Interventionsarm bzw. 63 % im Kontrollarm. Der sinkende Anteil setzt sich im 2. Jahr verstärkt fort, wobei hohe differenzielle Unterschiede (<math>\geq 10\%</math>) zu beobachten sind. Insgesamt kann nicht</p>
---	---

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nach der klinisch relevanten Verschlechterung wurden dabei als Patientinnen mit Ereignis gezählt [26, 27].</p> <p>Das IQWiG misst den Analysen bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung in einem vergleichbaren Verfahren sogar eine höhere Relevanz zu und zieht diese anstelle der Analysen bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung heran [28, 29]. Die vom IQWiG in der aktuellen Nutzenbewertung zu Olaparib angemerkten Limitationen bezüglich der abnehmenden Rücklaufquoten trafen in den beiden vergleichbaren Verfahren ebenfalls zu. Das IQWiG stellte darin explizit fest, dass die Analysen „trotz der im Kontrollarm stärker sinkenden Rücklaufquote [...] hinreichend sicher eine dauerhafte Verschlechterung abbilden“ [29]. In einem weiteren Verfahren stellte das IQWiG fest: „Bei den Patientinnen und Patienten, die in die Auswertung eingingen, lag ein sinkender Rücklauf von Fragebögen vor [30].“ Eine fehlende Verblindung, die im Studienverlauf sinkenden Rücklaufquoten, die nicht alleine durch den Tod zu erklären waren, und die großen Unterschiede der medianen Behandlungsdauer zwischen dem Interventionsarm und dem Kontrollarm führten dabei lediglich zu einem hohen Verzerrungspotenzial der Analysen, jedoch nicht zu einem Ausschluss der Analysen aus der Nutzenbewertung [28, 29]. Es ist nicht ersichtlich, auf welcher Grundlage die gleiche Limitation in der</p>	<p>sicher von hinreichend gleichen Beobachtungszeiten über den Studienverlauf ausgegangen werden. Vor diesem Hintergrund wird in der vorliegenden Datensituation die „Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung“ herangezogen.</p> <p>Für EORTC QLQ-C30 und –OV28 legt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier für die Nutzenbewertung sowohl Responderanalysen für die Zeit bis zur Verschlechterung um <math>\geq 10</math> Punkte als auch solche für die Zeit bis zur Verschlechterung um <math>\geq 15</math> Punkte vor.</p> <p>Da für EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-OV28 die Auswertung mit einer Responseschwelle von 10 Punkten jedoch eine hinreichende Annäherung an eine Auswertung mit einer Responseschwelle von 15 % (15 Punkte) darstellt, werden diese für die vorliegende Bewertung herangezogen.</p> <p>Anhand dieser Auswertungen zeigt sich für die Endpunkte „Schlaflosigkeit“, „hormonelle Symptome“ sowie „Nebenwirkungen der Chemotherapie“ ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Olaparib in Kombination mit Bevacizumab. Für die Endpunkte „Übelkeit und Erbrechen“ sowie „Appetitverlust“ zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Olaparib in Kombination mit Bevacizumab.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse liegt hinsichtlich der Symptomatik kein überwiegender Vor- oder Nachteil vor.</p> <p><i>Gesundheitszustand (EQ-5D Visuelle Analogskala)</i></p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>vorliegenden Nutzenbewertung nun zu einer Nichtberücksichtigung der Analysen führte.</p> <p>AstraZeneca berücksichtigte zudem die im Rahmen eines der Referenzverfahren angebrachte Kritik des IQWiG [28, 29] und legte Sensitivitätsanalysen vor, in denen Patientinnen ohne weitere Erhebungen nach der ersten klinisch relevanten Verschlechterung zensiert wurden. Diese Sensitivitätsanalysen bestätigen Vorteile für Olaparib+Bevacizumab im Vergleich zur zVT und zeigen insgesamt weitgehend konsistente Ergebnisse zur Hauptanalyse. Dies unterstreicht die Robustheit der beobachteten Effekte [2].</p> <p>Die Analysen zur Zeit bis zur <u>dauerhaften</u> klinisch relevanten Verschlechterung zeigen bezüglich der patientenberichteten Morbidität mehrere statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile (Schmerzen, abdominale und gastrointestinale Symptome, Körperbild und Nebenwirkungen der Chemotherapie) für Olaparib+Bevacizumab im Vergleich zur zVT [2]. Die Aufrechterhaltung der Lebensqualität während der Erhaltungstherapie ist für Patientinnen von besonderer Relevanz [31]. Es zeigten sich trotz bestehender Nachteile in den Sicherheitsendpunkten für die Analysen der Zeit bis zur <u>ersten</u> klinisch relevanten Verschlechterung keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Die zusätzlich präsentierten Analysen zur Zeit bis zur <u>dauerhaften</u> klinisch relevanten Verschlechterung zeigen statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile</p>	<p>Der allgemeine Gesundheitszustand wird mittels der visuellen Analogskala des EQ-5D erhoben.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Nutzenbewertung Responderanalysen mit den Operationalisierungen „Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung“ sowie „Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung“ ohne nachfolgende Erhebung mit einer Punktzahl unterhalb der jeweiligen Responseschwelle im Vergleich zu Baseline vor.</p> <p>Die Erhebung der patientenberichteten Endpunkte erfolgte über 2 Jahre nach Studienbeginn unabhängig von einer Krankheitsprogression.</p> <p>Für die vorliegende Bewertung werden, wie bereits diskutiert, die Analysen zur „Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung“ herangezogen.</p> <p>Zudem legt der pharmazeutische Unternehmer Responderanalysen für die Zeit bis Verschlechterung um <math>\geq 7</math>, 10 und 15 Punkte des VAS-Scores gegenüber dem Ausgangswert vor. Für die Bewertung wird die Auswertung für die Verschlechterung um <math>\geq 15</math> Punkte herangezogen.</p> <p>Hierbei zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Somit liegt hinsichtlich des Gesundheitszustands weder ein Vorteil noch ein Nachteil vor.</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>hinsichtlich der physischen Funktion, der Rollenfunktion und der emotionalen Funktion für die Therapie mit Olaparib+Bevacizumab [2].</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung</u></p> <p>Sowohl die Analysen der Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung der Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität als auch die Analysen der Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung sind patientenrelevante Operationalisierungen und damit in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen. Für die Morbidität zeigt sich somit in der Gesamtschau der Ergebnisse ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen; für die gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich insgesamt ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Olaparib+Bevacizumab gegenüber der zVT.</p>	<p><u>Lebensqualität</u></p> <p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird in der Studie PAOLA-1 mittels der Funktionskalen des krankheitsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 sowie mittels Skalen des krankheitsspezifischen Zusatzmoduls für das Ovarialkarzinom EORTC QLQ-OV28 erhoben.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Nutzenbewertung Responderanalysen mit den Operationalisierungen „Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung“ sowie „Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung“ ohne nachfolgende Erhebung mit einer Punktzahl unterhalb der jeweiligen Responseschwelle im Vergleich zu Baseline vor.</p> <p>Die Erhebung der patientenberichteten Endpunkte erfolgte über 2 Jahre nach Studienbeginn unabhängig von einer Krankheitsprogression.</p> <p>Für die vorliegende Bewertung werden, wie bereits diskutiert, die Analysen zur „Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung“ um <math>\geq 10</math> Punkte herangezogen.</p> <p>Für alle weiteren Endpunkte zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse liegen bezogen auf die bewertungsrelevante Teilpopulation hinsichtlich der</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		gesundheitsbezogenen Lebensqualität keine relevanten Unterschiede vor.
S. I.14 Z. 22 ff	<p><b><i>Einordnung der Effektmodifikation bezüglich Alter für den Endpunkt Globaler Gesundheitsstatus</i></b></p> <p><u>IQWiG Nutzenbewertung</u></p> <p>Das IQWiG leitet für den Endpunkt Globaler Gesundheitsstatus des <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) 30-item Core Quality of Life Questionnaire (QLQ-C30)</i> für Patientinnen der Subgruppen <math>\geq 65</math> Jahre und <math>&lt; 65</math> Jahre unterschiedliche Aussagen zum Zusatznutzen ab, da eine Effektmodifikation für das Merkmal Alter vorliegt.</p> <p><u>Position von AstraZeneca</u></p> <p>Aus Sicht von AstraZeneca ist die Effektmodifikation für den Endpunkt Globaler Gesundheitsstatus nicht fazitrelevant. Eine biologische Rationale für einen unterschiedlichen Globalen Gesundheitszustand nach Alter liegt nicht vor. Des Weiteren ist bei der Betrachtung des Alters zu beachten, dass es sich hierbei um das kalendarische Alter handelt, welches nicht mit dem biologischen Alter und dem Gesundheitsstatus von Patientinnen gleichgesetzt werden kann.</p> <p>Da in der Studie PAOLA-1 nicht nach Allgemeinzustand und Komorbiditäten stratifiziert wurde, könnte es diesbezüglich Unterschiede innerhalb der beiden Subgruppen für das Merkmal</p>	Die Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Alter geben, welche sich möglicherweise auf den Globalen Gesundheitsstatus auswirken. Ein auftretender Effekt kann dementsprechend auch rein zufällig zustande kommen. Darüber hinaus wurde sich diesbezüglich bereits von klinischer Seite im Rahmen der mündlichen Anhörung des ersten Nutzenbewertungsverfahrens im vorliegenden Anwendungsgebiet geäußert: Das biologische Alter sei hier von Relevanz, nicht das numerische Alter. Somit sei eine Alterseinteilung, wie sie in der vorliegenden Studie PAOLA-1 vorgenommen wurde, nicht mehr zeitgemäß und nicht bewertungsrelevant [8].</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung</u></p> <p>Für den Endpunkt Globaler Gesundheitsstatus liegt keine fazitrelevante Effektmodifikation bezüglich des Merkmals Alter vor. Dementsprechend sind keine unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen für Patientinnen ≥65 Jahre und Patientinnen &lt;65 Jahre abzuleiten.</p>	
S. I.50 Z. 26 ff	<p><b><i>Einordnung der Effektmodifikation für das Merkmal „Ergebnis der Erstlinientherapie“ für den Endpunkt Einstellung bezüglich der Krankheit/Behandlung des EORTC QLQ-OV28</i></b></p> <p><u>IQWiG Nutzenbewertung</u></p> <p>Das IQWiG leitet für den Endpunkt Einstellung bezüglich der Krankheit/Behandlung des EORTC <i>Quality of Life Questionnaire</i></p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>and Ovarian Cancer Module (QLQ-OV28) für Patientinnen in der Subgruppe NED/CR [IDS] und in den restlichen Subgruppen (NED [PDS], NED/CR [Chemo] und PR) unterschiedliche Aussagen zum Zusatznutzen ab, da eine Effektmodifikation für das Merkmal „Ergebnis der Erstlinientherapie“ vorliegt.</i></p> <p><u>Position von AstraZeneca</u></p> <p>Die klinische Relevanz des Subgruppenmerkmals „Ergebnis der Erstlinientherapie“ wurde bereits für den Endpunkt Gesamtüberleben diskutiert. Die in Bezug auf die klinische Relevanz der Subgruppen genannten Punkte treffen auch für den Morbiditätsendpunkt „Einstellung bezüglich der Krankheit/ Behandlung“ zu.</p> <p>Entsprechend ist auch hier die klinische Relevanz der Effektmodifikation des Endpunkts „Einstellung bezüglich der Krankheit/Behandlung“ des EORTC QLQ-OV28 nach dem Merkmal „Ergebnis der Erstlinientherapie“ mindestens unsicher.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung</u></p> <p>Für den Morbiditätsendpunkt liegt keine fazitrelevante Effektmodifikation bezüglich des Merkmals „Ergebnis der Erstlinientherapie“ vor. Dementsprechend sind für diesen Endpunkt keine unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen abzuleiten.</p>	<p>Die Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 38, Z. 3ff	<p><b><i>Einordnung der Ergebnisse zum Sicherheitsprofil</i></b></p> <p><u>IQWiG Nutzenbewertung</u></p> <p>Gemäß der Bewertung des IQWiG zeigten sich unter der Behandlung mit Olaparib+Bevacizumab im Vergleich zur zVT positive (UE Hypertonie) und negative Effekte (UE, die zum Therapieabbruch führten; Übelkeit; Anämie; Ermüdung).</p> <p>Gemäß der Bewertung führten die Nachteile zu einer Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens.</p> <p><u>Position von AstraZeneca</u></p> <p>Methodisch vorangestellt ist anzumerken, dass die hauptsächlichen Nebenwirkungen, die zum Abbruch der Therapie führten, zudem vom IQWiG separat auch für die Ableitung des Zusatznutzens in der Kategorie der nicht schweren und schweren UE betrachtet wurden [32]. Aufgrund dieser Doppelzählung der negativen Effekte kommt es generell bereits in der Gesamtschau zu einer Verzerrung zuungunsten von Olaparib+Bevacizumab.</p> <p><i>Einordnung der Nebenwirkungen</i></p> <p>Olaparib ist ein inzwischen etablierter Therapiestandard sowohl in der Erstlinie als auch in der Rezidivtherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms. Daraus leitet sich ein großer und langjähriger Erfahrungsschatz der Ärzt:innen im Umgang mit der Therapie und der Handhabung der in der Regel leichten bis moderaten</p>	<p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p><i>Unerwünschte Ereignisse (UE)</i></p> <p>Bei nahezu allen Teilnehmenden der Studie PAOLA-1 traten unerwünschte Ereignisse auf. Die Ergebnisse zu dem Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse gesamt“ werden nur ergänzend dargestellt.</p> <p><i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</i></p> <p>Für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p><i>Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)</i></p>

Nebenwirkungen ab. Mit Dosisanpassungen, Therapiepausen oder durch entsprechende Begleitmedikation können die Nebenwirkungen behandelt werden.

Die Fachinformation geht hinreichend auf das Auftreten und die Handhabung der Nebenwirkungen ein [1]. Zum Management der Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Anämie, Leukopenie, Lymphopenie, Neutropenie) unter der Therapie mit Olaparib wurde die monatliche Kontrolle des gesamten Blutbilds in die Fachinformation aufgenommen [1].

Die in der Studie PAOLA-1 untersuchte Kombinationstherapie mit Olaparib+Bevacizumab hat zudem keine neuen Sicherheitssignale im Vergleich zu den Sicherheitsprofilen der Einzelsubstanzen gezeigt.

Die im Rahmen der Studie PAOLA-1 aufgetretenen Nebenwirkungen waren in nahezu allen Fällen transient (vgl. wichtigste UE in **Tabelle 2**). Die Dauer von z.B. Übelkeit und Anämie lag im Median unter 1,5 Monaten, jene von Ermüdung im Median unter 2,2 Monaten.

Tabelle 2: Übersicht der Ergebnisse der häufigsten UE, die zum Therapieabbruch führten: Übelkeit, Anämie und Ermüdung sowie deren generelles Auftreten in der Studie PAOLA-1

PAOLA-1	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	
	Olaparib+ Bevacizumab	Placebo+ Bevacizumab
<b>UE, die zum Therapieabbruch führten</b>		
UE, die zum Therapieabbruch führten	50/255 (19,6%)	8/131 (6,1%)
<b>Häufigste Preferred Terms (PT), die zum Therapieabbruch führten</b>		

Für die schweren unerwünschten Ereignisse mit CTCAE-Grad  $\geq 3$  zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

*Abbruch wegen UE*

Für den Endpunkt Therapieabbruch aufgrund eines UE zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Olaparib in Kombination mit Bevacizumab im Vergleich zu Bevacizumab.

*Spezifische UE*

Es ergibt sich für Olaparib in Kombination mit Bevacizumab ein statistisch signifikanter Nachteil gegenüber Bevacizumab hinsichtlich des spezifischen UE Übelkeit (PT) sowie der spezifischen schweren UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) Anämie (PT) und Ermüdung (PT). Für das spezifische schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) Hypertonie (PT) zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Olaparib in Kombination mit Bevacizumab.

Für die Endpunkte myelodysplastisches Syndrom und akute myeloische Leukämie zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>		
	Übelkeit	10/255 (3,9%)	1/131 (0,8%)
	Anämie	8/255 (3,1%)	0/131 (0%)
	Ermüdung	4/255 (1,6%)	0/131 (0%)
	<b>Übelkeit</b>		
	Übelkeit (nicht schwer)	142/255 (55,7%)	30/131 (22,9%)
	Anteil an Patientinnen mit Erholung/Auflösung der Übelkeit (alle Schweregrade)	99,3%	100%
	<b>Anämie</b>		
	Anämie (schwer)	47/255 (18,4%)	1/131 (0,8%)
	Anteil an Patientinnen mit Erholung/Auflösung der Anämie (alle Schweregrade)	95,1%	91,7%
	<b>Ermüdung</b>		
	Ermüdung	141/255 (55,3%)	44/131 (33,6%)
	Ermüdung (schwer)	14/255 (5,5%)	0/131 (0%)
	Anteil an Patientinnen mit Erholung/Auflösung der Ermüdung (alle Schweregrade)	90,1%	93,2%
	Quelle: [2, 33, 34]		

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Relevant zur Einordnung der Nebenwirkungen und deren Einfluss auf die Patientinnen ist, dass über den gesamten Behandlungsverlauf die in der Studie gemessene gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht nachhaltig beeinträchtigt wurde, weder in Bezug auf die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung, noch in Bezug auf die Zeit bis zu einer dauerhaften Verschlechterung.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung</u></p> <p>Die relevanten unerwünschten Ereignisse (Übelkeit, Anämie, Ermüdung), welche transient auftraten sowie bei Gynäkolog:innen und Onkolog:innen bekannt, einschätzbar und gut behandelbar sind, werden vor dem Hintergrund der statistisch signifikanten und klinisch hochrelevanten Wirksamkeitsergebnisse sowie der erreichten Erhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität eingeordnet. Die letztlich unter Olaparib+Bevacizumab erzielte deutliche und klinisch relevante Verbesserung in allen Wirksamkeitsempunkten wird durch die Ergebnisse zur Sicherheit nicht infrage gestellt.</p>	<p>In der Gesamtschau der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen zeigt sich für Olaparib in Kombination mit Bevacizumab ein Nachteil im Endpunkt Abbruch wegen UE. Im Detail liegen bei den spezifischen UE überwiegend negative Effekte von Olaparib in Kombination mit Bevacizumab im Vergleich zu Bevacizumab vor.</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<b>Abkürzungen</b> BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen ( <i>Breast Cancer Susceptibility Gene</i> ); CR: Vollständiges Ansprechen ( <i>Complete Response</i> ); CSP: Klinisches Studienprotokoll ( <i>Clinical Study Protocol</i> ); eCRF: elektronisches Case Report Form; EORTC: <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer</i> ; FIGO: Internationale Vereinigung für Gynäkologie und Geburtshilfe ( <i>Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique</i> ); G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HR: <i>Hazard Ratio</i> ; HRD: Homologe Rekombinations-Defizienz; IDS: Intervalloperation ( <i>Interval Debulking Surgery</i> ); IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; KI: Konfidenzintervall; NED: Kein nachweisbarer Tumor ( <i>No Evidence of Disease</i> ); PDS: Primäroperation ( <i>Primary Debulking Surgery</i> ); PFS: Progressionsfreies Überleben ( <i>Progression-free Survival</i> ); PFS2: Progressionsfreies Überleben ( <i>Progression-free Survival</i> ) 2; PR: Partielles Ansprechen ( <i>Partial Response</i> ); QLQ-C30: <i>30-item Core Quality of Life Questionnaire</i> ; QLQ-OV28: <i>Quality of Life Questionnaire and Ovarian Cancer Module</i> ; RFS: rezidivfreies Überleben ( <i>Recurrence-free Survival</i> ); RR: Relatives Risiko; SGB V: Sozialgesetzbuch V; TFST: Zeit bis zur ersten Folgetherapie ( <i>Time to First Subsequent Therapy</i> ); TSST: Zeit bis zur zweiten Folgetherapie ( <i>Time to Second Subsequent Therapy</i> ); UE: Unerwünschtes Ereignis; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie		

## Literaturverzeichnis

1. AstraZeneca AB. Fachinformation. Lynparza® (Olaparib) 100 mg/150 mg Filmtabletten. Stand: Dezember 2022.
2. AstraZeneca GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung Olaparib (Lynparza®). Modul 4 A: Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Stand: 28.10.2022. 2022. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6221/2022\\_10\\_28\\_Modul4A\\_Olaparib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6221/2022_10_28_Modul4A_Olaparib.pdf). [Zugriff am: 20.02.2023]
3. McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, Kucera PR, Partridge EE, Look KY, et al. Cyclophosphamide and cisplatin versus paclitaxel and cisplatin: a phase III randomized trial in patients with suboptimal stage III/IV ovarian cancer (from the Gynecologic Oncology Group). *Semin Oncol.* 1996;23(5 Suppl 12):40-7.
4. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF). S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Langversion 5.1 AWMF-Registernummer: 032/035OL. Mai 2022. Verfügbar unter: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/ovarialkarzinom/>. [Zugriff am: 20.02.2023]
5. du Bois A, Heitz F, Reuss A. Survival of patients with advanced epithelial ovarian cancer-adapted to SOLO-1 selection criteria- a meta-analysis of the Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO)-OVAR meta-data base including 4,856 patients. 2019.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Olaparib (neues Anwendungsgebiet: Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom; Erhaltungstherapie nach Erstlinientherapie; HRD-positiv; Kombination mit Bevacizumab). 2021. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4858/2021-06-03\\_AM-RL-XII\\_Olaparib\\_D-616\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4858/2021-06-03_AM-RL-XII_Olaparib_D-616_BAnz.pdf). [Zugriff am: 20.02.2023]
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden. Version 6.1 vom 24.01.2022. 2022. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>. [Zugriff am: 20.02.2023]
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V. Wirkstoff Olaparib (D-616). 2021. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-628/2021-04-27\\_Wortprotokoll\\_Olaparib\\_D-616.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-628/2021-04-27_Wortprotokoll_Olaparib_D-616.pdf). [Zugriff am: 20.02.2023]
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Olaparib (neues Anwendungsgebiet: Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom; Erhaltungstherapie nach Erstlinientherapie; HRD-positiv; Kombination mit Bevacizumab). 2021. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7568/2021-06-03\\_AM-RL-XII\\_Olaparib\\_D-616\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7568/2021-06-03_AM-RL-XII_Olaparib_D-616_TrG.pdf). [Zugriff am: 20.02.2023]
10. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Lynparza: CHMP extension of indication variation assessment report. 2020.
11. Winter WE, 3rd., Maxwell GL, Tian C, Sundborg MJ, Rose GS, Rose PG, et al. Tumor residual after surgical cytoreduction in prediction of clinical outcome in stage IV

- epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol.* 2008;26(1):83-9.
12. Winter WE, 3rd., Maxwell GL, Tian C, Carlson JW, Ozols RF, Rose PG, et al. Prognostic factors for stage III epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol.* 2007;25(24):3621-7.
  13. du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, Harter P, Ray-Coquard I, Pfisterer J. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials. *Cancer.* 2009;115(6):1234-44.
  14. Chang SJ, Hodeib M, Chang J, Bristow RE. Survival impact of complete cytoreduction to no gross residual disease for advanced-stage ovarian cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol.* 2013;130(3):493-8.
  15. Ataseven B, Grimm C, Harter P, Heitz F, Traut A, Prader S, et al. Prognostic impact of debulking surgery and residual tumor in patients with epithelial ovarian cancer FIGO stage IV. *Gynecol Oncol.* 2016;140(2):215-20.
  16. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz FJ. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2002;20(5):1248-59.
  17. Mahner S, Wölber L, Hilpert F, Baumann K, Kommoss S, N DG. Innovationen in der medikamentösen Therapie des Ovarialkarzinoms. *Gynäkologe.* 2014;47:1-8.
  18. AstraZeneca GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Olaparib (Lynparza®) - Modul 4 A: Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. 2020. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4288/2020-11-30\\_Modul4A\\_Olaparib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4288/2020-11-30_Modul4A_Olaparib.pdf). [Zugriff am: 20.02.2023]
  19. AstraZeneca GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung Olaparib (Lynparza®). Modul 4 A: Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Stand: 08.07.2019. 2019. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3154/2019-07-08\\_Modul4A\\_Olaparib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3154/2019-07-08_Modul4A_Olaparib.pdf). [Zugriff am: 20.02.2023]
  20. Banerjee S, Moore KN, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, et al. Maintenance olaparib for patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer and a BRCA mutation (SOLO1/GOG 3004): 5-year follow-up of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(12):1721-31.
  21. Dabisch I, Dethling J, Dintsios CM, Drechsler M, Kalanovic D, Kaskel P, et al. Patient relevant endpoints in oncology: current issues in the context of early benefit assessment in Germany. *Health Econ Rev.* 2014;4(1):2.
  22. Cesario SK, Nelson LS, Broxson A, Cesario AL. Sword of Damocles cutting through the life stages of women with ovarian cancer. *Oncol Nurs Forum.* 2010;37(5):609-17.
  23. Colombo N, Lorusso D, Scollo P. Impact of Recurrence of Ovarian Cancer on Quality of Life and Outlook for the Future. *Int J Gynecol Cancer.* 2017;27(6):1134-40.
  24. Harter P, Ataseven B, Burges A, Reuss A, Kommoss S, Sehouli J, et al. Diagnosis of first relapse and its impact on quality of life in patients with advanced ovarian cancer (AGO-OVAR 19/II). *J Clin Oncol.* 2022;40(16\_suppl):e17609-e.
  25. AstraZeneca. Randomized, Double-Blind, Phase III Trial of Olaparib vs. Placebo in Patients with Advanced FIGO Stage IIIB – IV High Grade Serous or Endometrioid Ovarian, Fallopian Tube, or Peritoneal Cancer treated with standard First Line Treatment, Combining Platinum-Taxane Chemotherapy and Bevacizumab Concurrent

- with Chemotherapy and in Maintenance (PAOLA-1) - Clinical Study Protocol. D0817C00003. 2019.
26. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Isatuximab (Multiples Myelom, mind. 2 Vortherapien, Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason). Nutzenbewertung nach § 35a SGB V [Internet]. 2021. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/687/>. [Zugriff am: 20.02.2023]
  27. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nivolumab (Neues Anwendungsgebiet: Karzinom des Ösophagus oder gastroösophagealen Übergangs, vorbehandelte Patienten, adjuvante Therapie). Nutzenbewertung nach § 35a SGB V [Internet]. 2021. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/728/>. [Zugriff am: 20.02.2023]
  28. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1176. Isatuximab (multiples Myelom nach  $\geq 2$  Vortherapien) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2021. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4719/2021-05-15\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Isatuximab\\_D-675.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4719/2021-05-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Isatuximab_D-675.pdf). [Zugriff am: 20.02.2023]
  29. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1222. Isatuximab (multiples Myelom nach  $\geq 2$  Vortherapien) – Addendum zum Auftrag A21-61. 2021. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5006/2021-11-04\\_Addendum-IQWiG\\_Isatuximab\\_D-675.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5006/2021-11-04_Addendum-IQWiG_Isatuximab_D-675.pdf). [Zugriff am: 20.02.2023]
  30. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1249. Nivolumab (Karzinome des Ösophagus oder gastroösophagealen Übergangs, adjuvant) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2021. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5038/2021-09-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Nivolumab\\_D-728.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5038/2021-09-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Nivolumab_D-728.pdf). [Zugriff am: 20.02.2023]
  31. Rohr I, Alavi S, Richter R, Keller M, Chekerov R, Oskay-Ozcelik G, et al. Expectations and preferences of patients with primary and relapsed ovarian cancer to maintenance therapy: A NOGGO/ENGOT-ov22 and GCIG survey (Expression IV). Int J Gynecol Cancer. 2020;30(4):509-14.
  32. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1510. Olaparib (Ovarialkarzinom; Erstlinie Erhaltung in Kombination mit Bevacizumab) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2023. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6223/2022-11-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Olaparib\\_D-885.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6223/2022-11-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Olaparib_D-885.pdf). [Zugriff am: 20.02.2023]
  33. AstraZeneca GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung Olaparib (Lynparza®). Modul 4 A: Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Anhang 4-G. Stand: 28.10.2022. 2022. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6222/2022\\_10\\_28\\_Modul4A\\_Olaparib\\_Anhang\\_4G.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6222/2022_10_28_Modul4A_Olaparib_Anhang_4G.pdf). [Zugriff am: 20.02.2023]
  34. AstraZeneca. Zusatzanalysen zur Studie PAOLA-1. 2021.

## 5.2 Stellungnahme GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Datum	16.02.2023
Stellungnahme zu	Olaparib / Lynparza Anwendungsgebiet: Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom, FIGO-Stadien III und IV, HRD-positiv, Erhaltungstherapie, Kombination mit Bevacizumab Neubewertung nach Fristablauf
Stellungnahme von	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG Prinzregentenplatz 9 81675 München

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

### I. Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 01.02.2023 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) durchgeführte Nutzenbewertung gem. §35a SGB V für den Wirkstoff Olaparib (Handelsname: Lynparza) im Anwendungsgebiet des Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom, FIGO-Stadien III und IV, HRD-positiv, als Erhaltungstherapie in Kombination mit Bevacizumab.</p> <p>Als betroffener pharmazeutischer Unternehmer mit zugelassenen Arzneimitteln im Markt (Wirkstoff Niraparib) nimmt GlaxoSmithKline GmbH &amp; Co. KG gemäß Kap. 5 §19 VerfO G-BA zu allgemeinen Aspekten der o.g. Nutzenbewertung Stellung.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p><b>Berücksichtigung wichtiger Wirksamkeitsendpunkte für die Nutzenbewertung</b></p> <p>Das IQWiG weicht in seiner Bewertung in der Auswahl von patientenrelevanten Endpunkten von der Auswahl des pharmazeutischen Unternehmers ab. Wichtige Therapievorzüge, die sich in der Studie PAOLA zeigen, werden vom IQWiG somit nicht berücksichtigt.</p>	<p><i>Progressionsfreies Überleben 1 (PFS1)</i></p> <p>Das PFS1 stellt den primären Endpunkt der Studie PAOLA-1 dar. Es ist operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zur objektiven Krankheitsprogression nach modifizierten RECIST-Kriterien Version 1.1 oder Tod jeglicher Ursache. Unter Olaparib in Kombination mit Bevacizumab ist das PFS1 im Vergleich zu Bevacizumab statistisch signifikant verlängert.</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS1 handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente Mortalität wird bereits über den Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger</p>

I. Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Aus Sicht von GSK stellt progressionsfreies Überleben einen wichtigen patientenrelevanten Endpunkt in der Therapie des Ovarialkarzinoms dar, welcher auch von den Zulassungsbehörden anerkannt wird.</p> <p>Vor diesem Hintergrund sollten die Therapievorteile des betrachteten Wirkstoffs im Hinblick auf PFS ebenfalls für die Nutzenbewertung berücksichtigt werden.</p>	<p>Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente Krankheitsprogression erfolgt nach RECIST-Kriterien und damit nicht symptombezogen, sondern mittels bildgebender Verfahren.</p> <p>Dieses Vorgehen entspricht nicht den Empfehlungen in dieser Indikation. So soll gemäß der deutschen S3-Leitlinie bei symptomfreien Patientinnen keine routinemäßige apparative Diagnostik oder Markerbestimmung durchgeführt werden, da keine Verlängerung des Gesamtüberlebens bei einem früheren Beginn einer Folgetherapie erwartet wird. Erst bei vorliegender Symptomatik soll eine Folgetherapie eingeleitet werden.</p> <p>Unter Berücksichtigung der aufgeführten Aspekte wird der Endpunkt PFS1 nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.</p> <p><i>Progressionsfreies Überleben 2 (PFS2)</i></p> <p>Das PFS2 ist in der Studie PAOLA-1 definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur zweiten Krankheitsprogression (Beurteilung mittels jeweiliger Routinemethode (beinhaltet bildgebende Verfahren), CA-125<sup>14</sup>-Messung oder Progress anhand von Symptomen) oder Tod jeglicher Ursache.</p> <p>Unter Olaparib in Kombination mit Bevacizumab ist das PFS2 im Vergleich zu Bevacizumab statistisch signifikant verlängert.</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS2 handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente Mortalität wird</p>

<sup>14</sup> Cancer Antigen - 125

I. Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>bereits über den sekundären Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben.</p> <p>Die Erhebung der Morbiditätskomponente Krankheitsprogression des Endpunkts PFS2 erfolgte mittels bildgebender Verfahren, durch laborparametrische Erhebungen (CA-125-Messung oder anhand von Symptomen (symptomatischer Progress). Es liegen keine Informationen dazu vor, bei welchem Anteil der Patientinnen ein symptomatischer Progress als Grund für die Diagnose angegeben wurde. Zudem soll, wie bereits für den Endpunkt PFS1 diskutiert, bei symptomfreien Patientinnen im vorliegenden Anwendungsgebiet keine routinemäßige apparative Diagnostik sowie keine Markerbestimmung, insbesondere keine Bestimmung des CA-125-Levels, durchgeführt werden. Unter Berücksichtigung der aufgeführten Aspekte wird der Endpunkt PFS2 nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.</p>
<p><b>Einbindung von medizinisch-fachlichen Beratern und von Patientenorganisationen / Patientenvertretern</b></p> <p>Für die vorliegende Bewertung von Olaparib im o.g. Anwendungsgebiet wurde eine medizinisch-fachliche Beratung durch die Einbindung eines externen Sachverständigen vom IQWiG vorgenommen.</p> <p>Die Einbindung von Betroffenen bzw. von Patientenorganisationen blieb erfolglos. Aus Sicht von GSK können betroffene Patienten bzw. deren Organisationen wertvolle Erfahrungen zu bestehenden und neuen Therapieoptionen im jeweiligen Krankheitsgebiet beitragen.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Für die vorliegende Nutzenbewertung von Olaparib nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>

I. Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
GSK begrüßt die Einbindung und Transparenz von externen Sachverständigen und Betroffenen und fordert, dies auch für zukünftige Bewertungsverfahren regelhaft durchzuführen.	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## Literaturverzeichnis

### 5.3 Stellungnahme Novartis Pharma GmbH

Datum	01. Februar 2023
Stellungnahme zu	Olaparib (Lynparza®): 2022-11-01-D-885
Stellungnahme von	<i>Novartis Pharma GmbH</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der Wirkstoff Olaparib (Lynparza®) (Filmtabletten) in Kombination mit Bevacizumab ist zugelassen für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV) <i>high-grade</i> epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben und deren Tumor mit einem positiven Status der homologen Rekombinations-Defizienz (HRD) assoziiert ist. Der Status HRD-positiv ist definiert entweder durch eine <i>BRCA1/2</i>-Mutation und/oder genomische Instabilität (siehe Abschnitt 5.1). Am 01. Februar 2023 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die Nutzenbewertung veröffentlicht.</p> <p>Die Novartis Pharma GmbH (im Folgenden Novartis) nimmt als betroffener pharmazeutischer Unternehmer im Folgenden zur Nutzenbewertung von Olaparib Stellung.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Bewertung S. I-39 f [1]	<p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG stellt in seiner Nutzenbewertung zur Erhebung der patientenberichteten Endpunkte zwar fest, dass beide vom pU vorgelegten Operationalisierungen [„Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung“ und „Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung“] patientenrelevant sind. Dennoch wird die Erhebung zur „dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung“ trotz gleicher medianer Beobachtungszeiten in beiden Behandlungsarmen nicht zur Nutzenbewertung herangezogen. Das IQWiG schreibt, dass aufgrund kontinuierlich sinkender und z.T. unterschiedlicher Rücklaufquoten nicht von hinreichend gleichen Beobachtungszeiten über den Studienverlauf ausgegangen werden kann. Hierbei bezieht das IQWiG die Rücklaufquoten auf die noch lebenden Patienten und kommt daher zu anderen Zahlen als der pU.</p> <p>Der pU bezieht seine Rücklaufquoten auf die erwartete Anzahl an Fragebögen je Visite. Hierbei berichtet der pU von Rücklaufquoten &gt;</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Für die Endpunkte EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-OV28 legt der pharmazeutische Unternehmer Responderanalysen mit den Operationalisierungen „Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung“ sowie „Zeit bis zur dauerhaften klinisch</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>80% je Behandlungsarm und &lt; 10% Differenz zwischen den beiden Behandlungsarmen bis Visite 23 (Tag 673) [2].</p> <p>Auf seiner Homepage schreibt der G-BA bezüglich Responderanalysen: „Liegen demnach zu einem Endpunkt keine relevant unterschiedlichen Beobachtungszeiten zwischen den Studienarmen vor, ist in der Regel die Auswertung der Zeit bis zu einer bestätigten oder dauerhaften Veränderung grundsätzlich inhaltlich sinnvoll.“ [3]</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Somit sollten die vom pU dargelegten patientenberichteten Endpunkte auch für die „Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung“ für die Nutzenbewertung herangezogen werden, unter Berücksichtigung einer möglichen Verzerrung.</p>	<p>relevanten Verschlechterung“ ohne nachfolgende Erhebung mit einer Punktzahl unterhalb der jeweiligen Responseschwelle im Vergleich zu Baseline vor.</p> <p>Die Erhebung der patientenberichteten Endpunkte erfolgte über 2 Jahre nach Studienbeginn unabhängig von einer Krankheitsprogression. Die mediane Beobachtungsdauer liegt in beiden Behandlungsarmen bei 24 Monaten, wobei unklar ist, wie diese berechnet wurde.</p> <p>Beide vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Operationalisierungen sind patientenrelevant. Zwar wurden gleiche mediane Beobachtungszeiten in den beiden Behandlungsarmen berichtet. Im Studienverlauf zeigt sich aber ein kontinuierlicher Rückgang des Anteils der ausgefüllten Fragebogen. Dieser Rückgang lässt sich nicht allein durch die im Beobachtungszeitraum verstorbenen Patientinnen erklären. Bereits nach 12 Monaten liegt der Anteil an ausgefüllten Fragebogen bei ca. 67 % im Interventionsarm bzw. 63 % im Kontrollarm. Der sinkende Anteil setzt sich im 2. Jahr verstärkt fort, wobei hohe differenzielle Unterschiede (<math>\geq 10\%</math>) zu beobachten sind. Insgesamt kann nicht sicher von hinreichend gleichen Beobachtungszeiten über den Studienverlauf ausgegangen werden. Vor diesem Hintergrund wird in der vorliegenden Datensituation die „Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung“ herangezogen.</p>

## Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Olaparib (Ovarialkarzinom; Erstlinie Erhaltung in Kombination mit Bevacizumab) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung). Projekt: A22-117, Version 1.0, Stand: 30.01.2023, IQWiG-Berichte – Nr. 1510. 2023 [abgerufen am 15.02.2023]. Abrufbar unter: [https://www.iqwig.de/download/a22-117\\_olaparib\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a22-117_olaparib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf).
2. AstraZeneca GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Olaparib (Lynparza®). Modul 4 A. Erhaltungstherapie in Kombination mit Bevacizumab von erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV) high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben und deren Tumor mit einem positiven Status der homologen Rekombinations-Defizienz (HRD) assoziiert ist. Stand: 28.10.2022. 2022 [abgerufen am 15.02.2023]. Abrufbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6221/2022\\_10\\_28\\_Modul4A\\_Olaparib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6221/2022_10_28_Modul4A_Olaparib.pdf).
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Antworten auf häufig gestellte Fragen zum Verfahren der Nutzenbewertung. Was muss bei der Dossiererstellung für die Auswertung von Responderanalysen als Ereigniszeitanalyse beachtet werden? 2023 [abgerufen am 15.02.2023]. Abrufbar unter: <https://www.g-ba.de/themen/arzneimittel/arzneimittelrichtlinie-anlagen/nutzenbewertung-35a/faqs/#was-muss-bei-der-dossiererstellung-fur-die-auswertung-von-responderanalysen-als-ereigniszeitanalyse-beachtet-werden>.

#### 5.4 Stellungnahme Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.02.2023
Stellungnahme zu	Olaparib (Lynparza)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Paul Bussilliat, Dr. Andrej Rasch</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Hintergrund</b></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. Februar 2023 eine Nutzenbewertung zu Olaparib (Lynparza) von AstraZeneca GmbH veröffentlicht.</p> <p>Olaparib im zu bewertenden Anwendungsgebiet ist zugelassen in Kombination mit Bevacizumab für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV) high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben und deren Tumor mit einem positiven Status der homologen Rekombinations-Defizienz (HRD) assoziiert ist. In der ersten Nutzenbewertung im Jahr 2021 sah der G-BA einen Zusatznutzen als nicht belegt an. Als zweckmäßige Vergleichstherapie für die erneute Bewertung legt der G-BA erneut „die Fortführung der mit der Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie begonnenen Behandlung mit Bevacizumab“ fest. Das IQWiG unterscheidet in seiner Bewertung zwei Subgruppen. Für (A) Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor nach Primäroperation und Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor / mit vollständigem Ansprechen nach Chemotherapie sieht das Institut einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. Für (B) Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor nach Intervalloperation und Patientinnen mit partiellem Ansprechen sieht das IQWiG</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>hingegen einen Hinweis auf einen geringeren Nutzen. Für beide Subgruppen liegen laut IQWiG positive wie auch negative Effekte bei Lebensqualität und Nebenwirkungen vor. Ursächlich für die Aufteilung in Subgruppen sei die Effektmodifikation beim Endpunkt Gesamtüberleben, wonach nur für die Subgruppe (A) ein statistisch signifikanter Vorteil mit einem erheblichen Ausmaß vorliegt. Der Hersteller beansprucht im Dossier insgesamt einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen.</p>	
<p><b>Formale Aufteilung in Subgruppen ohne Prüfung der methodischen Limitationen nicht sachgerecht</b></p> <p>Zu kritisieren ist die vom IQWiG vorgenommene formale Aufteilung in zwei Subgruppen, obwohl für die gesamte Studienpopulation ein hoch signifikanter Vorteil bei der Gesamtmortalität vorliegt, dies zudem mit einer Verlängerung der medianen Überlebenszeit um 1,5 Jahre. Der vorgenommenen Unterteilung in die Subgruppen konnte seitens des IQWiG auch nicht mit einer pathophysiologischen Rationale begründet werden. Zugleich wurde seitens des IQWiG im Rahmen der vorgenommenen Unterteilung eine Reihe an methodischen Limitationen nicht erkennbar berücksichtigt. So waren die geplanten Subgruppenanalysen in der Studie für den Endpunkt PFS bzw. auf die gesamte Studienpopulation und nicht für OS und die vom IQWiG betrachtete Teilmenge vorgesehen. Ebenso unklar bleibt, aus welchen Erwägungen die finale Zusammensetzung der Subgruppen-Merkmale (Ergebnis der Erstlinientherapie (NED [PDS] vs. NED / CR [IDS] vs. NED / CR [Chemo] vs.</p>	<p><u>Mortalität</u></p> <p>Das Gesamtüberleben ist in der Studie PAOLA-1 als die Zeit zwischen Randomisierung und Tod, ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache, definiert.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich bezogen auf die bewertungsrelevante Teilpopulation (mit positivem HRD-Status) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Olaparib in Kombination mit Bevacizumab.</p> <p>Das Ausmaß der erzielten Verlängerung im Gesamtüberleben wird als eine deutliche Verbesserung bewertet.</p> <p>Es liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Ergebnis der Erstlinientherapie“ für das Gesamtüberleben vor. Da bei einer zusammengefassten Betrachtung der Subgruppen der Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor nach Primäroperation (NED [PDS]) und der Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor / mit vollständigem Ansprechen nach Chemotherapie (NED / CR [Chemo]) einerseits sowie der Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor / mit vollständigem Ansprechen nach Intervalloperation (NED / CR [IDS]) und der</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>PR)) vorgenommen wurde. So schreibt das IQWiG: „<i>Eigene Berechnungen zeigten, dass bei einer zusammenfassenden Betrachtung der Subgruppen NED (PDS) + NED / CR (Chemo) sowie NED / CR (IDS) + PR jeweils eine homogene Datenlage für den Endpunkt Gesamtüberleben vorlag. Daher wurden für den Endpunkt Gesamtüberleben die jeweiligen Ergebnisse aus einer entsprechenden Metaanalyse (eigene Berechnung; Modell mit festem Effekt; Verfahren mit inverser Varianz) für diese zusammengefassten Subgruppen NED (PDS) + NED / CR (Chemo) bzw. NED / CR (IDS) + PR betrachtet</i>“. Diese Erklärung deutet jedoch auf eine ergebnisgesteuerte Zusammensetzung der Subgruppen-Merkmale hin. Unberücksichtigt bleibt zugleich die Power-Problematik, die durch eine Verkleinerung der Studienpopulation in Subgruppen entsteht. Schließlich ist formal festzustellen, dass beim Interaktionstest der p-Wert nicht unterhalb von 0,05 liegt, was ebenfalls von IQWiG nicht weiter kommentiert wird, sondern als positiver Test übernommen wird. Ungeprüft bleibt zudem die Konsistenz der Ergebnisse über mehrere Endpunkte oder zu Ergebnissen ähnlicher Studien.</p> <p>Für eine adäquate Interpretation des Subgruppenergebnisses wäre zunächst eine Bewertung der Glaubwürdigkeit notwendig gewesen, die jedoch in der Bewertung des IQWiG ausbleibt. Insgesamt muss daher die Unterteilung in Subgruppen stark hinterfragt werden. Aufgrund der fehlenden Würdigung der methodischen Limitationen von Subgruppenanalysen ist diese Unterteilung für Aussagen zum Zusatznutzen aus der Sicht des vfa nicht sachgerecht.</p>	<p>Patientinnen mit partiellem Ansprechen (PR) andererseits jeweils eine homologe Datenlage vorliegt, werden die jeweiligen Ergebnisse aus einer entsprechenden Metaanalyse für diese zusammengefassten Subgruppen betrachtet. Demnach ergibt sich für erstere Patientinnen (NED [PDS] und NED / CR [Chemo]) ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Olaparib in Kombination mit Bevacizumab. Für letztere Patientinnen (NED / CR [IDS] und PR) hingegen zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Bei der Interpretation dieses Ergebnisses fallen bedeutsame Unsicherheiten ins Gewicht.</p> <p>Die klinische Relevanz der beschriebenen Subgruppen erscheint insbesondere vor dem Hintergrund der im vorliegenden Stellungnahmeverfahren vorgebrachten Einschätzungen klinischer Experten unsicher. Diesbezüglich erschwere auch das Fehlen eindeutiger Daten bezüglich der prognostischen und prädiktiven Relevanz des Ergebnisses des Intervall-Debulking aus deutschen Zentren eine abschließende Einordnung der klinischen Relevanz der beschriebenen Subgruppen-Merkmale. Zudem bestehen Unsicherheiten hinsichtlich der methodischen Verlässlichkeit der Abgrenzbarkeit der jeweiligen Patientengruppen. Laut klinischen Experten ist nach erfolgter Debulking-Operation von einer Ungenauigkeit bezüglich der Unterscheidung zwischen Narbengewebe und Resttumor auf Basis bildgebender Verfahren auszugehen. In diesem Zusammenhang wird laut klinischen Experten der Remissionsstatus derzeit nicht als prädiktiver Faktor herangezogen.</p> <p>Vor dem Hintergrund der beschriebenen Unsicherheiten wird die bestehende Datenlage zur beobachteten Effektmodifikation durch das</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Merkmal „Ergebnis der Erstlinientherapie“ in der vorliegenden Operationalisierung als nicht hinreichend angesehen, um mit der erforderlichen Sicherheit entsprechend getrennte Aussagen zum Zusatznutzen in der Gesamtbewertung abzuleiten.
<p><b>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</b></p> <p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Für die vorliegende Nutzenbewertung von ... nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.
<p><b>Keine Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen des IQWiG / Verkürzte Dossierbewertung ohne Nachvollziehbarkeit gefährdet Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens</b></p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung von ... nach § 35a SGB V.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Keine Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen des IQWiG / Verkürzte Dossierbewertung ohne Nachvollziehbarkeit gefährdet Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens</p> <p>Mit allen seit dem 15. Mai 2020 veröffentlichten IQWiG-Nutzenbewertungen wird erstmals seit dem Inkrafttreten des AMNOG auf den Abschnitt „Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers“ dauerhaft verzichtet, welcher üblicher-weise begründende Kommentare zum IQWiG-Vorgehen bezüglich aller relevanten Aspekte der Nutzenbewertung liefert, insb. auch zu den Ergebnissen der Studien, zu berücksichtigten Endpunkten sowie zum Umgang mit vorgelegten Subgruppenanalysen.</p> <p>Das IQWiG begründete dieses temporäre Vorgehen zwischenzeitlich mit den „Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie“. Der vfa hat von Beginn an anerkannt, dass die Corona-Situation zu Beginn der Pandemie eine Herausforderung für alle Beteiligte darstellt, die ein gegenseitiges Verständnis für die Arbeit unter besonderen Umständen verlangt. Trotz dieser Widrigkeiten haben sich alle Pharmaunternehmen ihrerseits den zuletzt massiv ausgeweiteten Anforderungen an die Dossiers gestellt. Zugleich hat der vfa in seinen Stellungnahmen stets auf die Probleme der verkürzten Bewertungen hingewiesen. Aktuell enthalten die IQWiG-Bewertungen keine Hinweise mehr hinsichtlich möglicher Einschränkungen bei den Dossier-Bewertungen. Dennoch ist das IQWiG bei seinen verkürzten Dossier-Bewertungen verblieben. Das IQWiG ist somit offenkundig mit Einschränkungen bei</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Arbeitsbedingungen als Begründung zu verkürzten Bewertungen übergegangen, hat diese jedoch auch nach der Wiederherstellung der normalen Arbeitsbedingungen zum dauerhaften Standard erklärt.	

### Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

**Literatur:**

## 5.5 Stellungnahme DGGG, DGHO, NOGGO

Datum	22. Februar 2023
Stellungnahme zu	Olaparib
Stellungnahme von	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) <i>Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie e.V. NOGGO</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGGG, DGHO, NOGGO

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																										
<p><b>1. Zusammenfassung</b></p> <p>Die erneute Nutzenbewertung der Kombination Olaparib (Lynparza) / Bevacizumab wird nach Ablauf der am Juni 2021 festgesetzten Befristung durchgeführt. Im Erstverfahren hatte der G-BA die Festlegung „Zusatznutzen nicht belegt“ getroffen. Olaparib ist zugelassen in Kombination mit Bevacizumab für die Erhaltungstherapie von Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV) high-grade epitheliale Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, und partieller oder kompletter Remission nach einer Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab. Voraussetzung für die Anwendung von Olaparib / Bevacizumab ist der Nachweis einer homologen Rekombinations-Defizienz (HRD), definiert durch eine BRCA1/2-Mutation und/oder genomische Instabilität. Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.</p> <p><b>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">G-BA</th> <th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th colspan="3">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>Subgruppen</th> <th>ZVT</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>Subgruppen</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">-</td> <td rowspan="2">Bevacizumab</td> <td rowspan="2">erheblich</td> <td rowspan="2">Hinweis</td> <td>vollständiges Ansprechen auf Chemotherapie / kein Tumornachweis nach Primäroperation</td> <td rowspan="2">beträchtlich</td> <td rowspan="2">Hinweis</td> </tr> <tr> <td>partielles Ansprechen auf Chemotherapie / kein Tumornachweis nach Primäroperation</td> <td>geringerer</td> <td>Hinweis</td> </tr> </tbody> </table>				G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG			Subgruppen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Subgruppen	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	-	Bevacizumab	erheblich	Hinweis	vollständiges Ansprechen auf Chemotherapie / kein Tumornachweis nach Primäroperation	beträchtlich	Hinweis	partielles Ansprechen auf Chemotherapie / kein Tumornachweis nach Primäroperation	geringerer	Hinweis	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>		
G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG																										
Subgruppen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Subgruppen	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit																								
-	Bevacizumab	erheblich	Hinweis	vollständiges Ansprechen auf Chemotherapie / kein Tumornachweis nach Primäroperation	beträchtlich	Hinweis																								
				partielles Ansprechen auf Chemotherapie / kein Tumornachweis nach Primäroperation			geringerer	Hinweis																						

Stellungnehmer: DGGG, DGHO, NOGGO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Der von uns im folgenden verwendete Terminus „Ovarialkarzinom“ umfasst die gesamte Indikation „high-grade epitheliales Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom“.</li> <li>• Die vom G-BA festgelegte, zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) mit Bevacizumab entspricht den Leitlinien und dem Kontrollarm der Zulassungsstudie.</li> <li>• Basis der frühen Nutzenbewertung ist PAOLA-1, eine prospektive, internationale, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie mit einer 2:1 Randomisierung zugunsten des Olaparib / Bevacizumab-Arms. Eingeschlossen wurden alle Patientinnen, unabhängig vom Nachweis von BRCA1/2-Mutationen und/oder HRD.</li> <li>• Olaparib / Bevacizumab führte bei HRD+ Patientinnen zur signifikanten Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit. Der Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit ist besonders bemerkenswert angesichts des hohen „Crossover“ mit Einsatz von PARPi im Kontrollarm bei Rezidiv/Progress.</li> <li>• Die Rate schwerer Nebenwirkungen entspricht dem Substanzklassenspektrum von PARP-Inhibitoren (PARPi) und von Bevacizumab. Die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen lag bei 19,6% im Olaparib / Bevacizumab- versus 6,1% im Bevacizumab-Arm.</li> </ul> <p>Die Ergebnisse der finalen Datenanalyse bestätigen die früheren Ergebnisse der Zulassungsstudie. Olaparib / Bevacizumab ist Bestandteil der Versorgung bei diesen Patientinnen.</p>	
<p><b>2. Einleitung</b></p> <p>Pro Jahr erkrankten in Deutschland etwa 7.000 - 7.500 Frauen an einem Ovarialkarzinom, die Erkrankungsrate wird für das Jahr 2022 auf 6.800 geschätzt [1]. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 69 Jahren. Neben allgemeinen Risiken wie Alter, Übergewicht und hormonellen Faktoren ist die genetische Prädisposition relevant. Frauen mit einer hereditären BRCA-Keimbahnmutation haben – je nachdem, ob eine BRCA1- oder BRCA2-Mutation vorliegt – bis zum 70. Lebensjahr ein</p>	<p>Die weiteren einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGGG, DGHO, NOGGO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Erkrankungsrisiko von 17 - 59% für ein Ovarialkarzinom. Außerdem erkranken sie rund 20 Jahre früher an Krebs als Frauen ohne entsprechende genetische Belastung. Häufigste histologische Entität sind die serösen Karzinome, sie machen etwa 80% der Fälle aus.</p> <p>Die Erkrankungs- und Sterberaten sind in den letzten 15 Jahren zwar langsam gesunken, die krebsspezifische 10-Jahres-Überlebensrate lag aber im Jahr 2018 nur bei 33% [1]. In den Stadium I und II ist die Therapie kurativ, auch in den Stadien III und IV ist eine Kuration und Langzeitkontrolle erreichbar. Die große Mehrzahl der Patientinnen wird erst im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert. Nichtsdestotrotz ist die Rezidiv- und Progressionsgefahr in den fortgeschrittenen Stadien sehr hoch und meist mit erheblichen, zum Teil lebensbedrohlichen Symptomen assoziiert, so dass für diese Patientinnen ein hoher Bedarf an Erhaltungstherapien zur Symptom- und Progressionskontrolle besteht.</p> <p>Aufgrund fehlender Vorsorge-, Screening und Früherkennungsmethoden lässt sich die Überlebenszeit der Patientinnen aktuell nur über operative und medikamentöse Therapiekonzepte signifikant verbessern.</p>	
<p><b>3. Stand des Wissens</b></p> <p>Nach abgeschlossener operativer Behandlung mit dem Ziel der maximal tumorreduktiven Chirurgie erfolgt die Gabe der systemischen Erstlinientherapie. Bei Patientinnen mit Einsatz von Bevacizumab in der Induktionstherapie besteht die Erhaltungstherapie aus Bevacizumab.</p> <p>Die aktuelle S3 Leitlinie gibt diese Empfehlungen [2]:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Die Erstlinienchemotherapie für Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom (II–IV) soll aus Carboplatin AUC 5 und Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> über 3 h i.v. für insgesamt 6 Zyklen alle 3 Wochen bestehen.</li> <li>- Beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom (III–IV) sollte eine zusätzliche Erhaltungstherapie erfolgen.</li> </ul>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																					
<p>- Als Erhaltungstherapie können folgende Substanzklassen oder Kombinationen eingesetzt werden [2]:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Bevacizumab</li> <li>○ PARP-Inhibitor</li> <li>○ PARP-Inhibitor + Bevacizumab.</li> </ul> <p>Die Rate des Einsatzes von Bevacizumab in der Erstdiagnose liegt etwa bei 80% in Deutschland [3].</p> <p>Olaparib war der erste zugelassene, orale PARP-Inhibitor. Bevacizumab ist ein monoklonaler Antikörper gegen VEGF und wirkt antiangiogen. Das erste zugelassene Arzneimittel war Avastin®, aktuell sind mehrere Biosimilars für die EU zugelassen.</p> <p>Daten zur Wirksamkeit von Arzneimitteln in der Erhaltungstherapie nach Ansprechen auf eine platinhaltige Erstlinienchemotherapie sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p> <p><b>Tabelle 2: Medikamentöse Erhaltungstherapie bei Patientinnen mit fortgeschrittenem, high-grade (mäßig bis undifferenziertem), Ovarialkarzinom nach Ansprechen auf eine platinhaltige Erstlinienchemotherapie</b></p> <table border="1" data-bbox="165 1023 1370 1401"> <thead> <tr> <th>Erstautor / Jahr</th> <th>Patientinnen</th> <th>Kontrolle</th> <th>Neue Therapie</th> <th>N<sup>1</sup></th> <th>PFÜ<sup>2</sup> (HR<sup>3</sup>)</th> <th>ÜLZ<sup>4</sup> (HR<sup>3</sup>)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Ray-Coquard [4, 5]</td> <td>FIGO III/IV alle</td> <td>Bevacizumab + Placebo</td> <td>Bevacizumab + Olaparib</td> <td>806</td> <td>16,6 vs 22,1<sup>6</sup> 0,59<sup>6</sup> p &lt; 0,001</td> <td>51,6 vs 56,5 0,92<sup>6</sup> n. s.<sup>9</sup></td> </tr> <tr> <td>Dossier</td> <td>FIGO III/IV HRD positiv<sup>5</sup></td> <td>Bevacizumab + Placebo</td> <td>Bevacizumab + Olaparib</td> <td>387</td> <td>17,6 vs 46,9 0,42<sup>6</sup></td> <td>57,3 vs 75,2 0,68<sup>6</sup></td> </tr> </tbody> </table>	Erstautor / Jahr	Patientinnen	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	PFÜ <sup>2</sup> (HR <sup>3</sup> )	ÜLZ <sup>4</sup> (HR <sup>3</sup> )	Ray-Coquard [4, 5]	FIGO III/IV alle	Bevacizumab + Placebo	Bevacizumab + Olaparib	806	16,6 vs 22,1 <sup>6</sup> 0,59 <sup>6</sup> p < 0,001	51,6 vs 56,5 0,92 <sup>6</sup> n. s. <sup>9</sup>	Dossier	FIGO III/IV HRD positiv <sup>5</sup>	Bevacizumab + Placebo	Bevacizumab + Olaparib	387	17,6 vs 46,9 0,42 <sup>6</sup>	57,3 vs 75,2 0,68 <sup>6</sup>	
Erstautor / Jahr	Patientinnen	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	PFÜ <sup>2</sup> (HR <sup>3</sup> )	ÜLZ <sup>4</sup> (HR <sup>3</sup> )																
Ray-Coquard [4, 5]	FIGO III/IV alle	Bevacizumab + Placebo	Bevacizumab + Olaparib	806	16,6 vs 22,1 <sup>6</sup> 0,59 <sup>6</sup> p < 0,001	51,6 vs 56,5 0,92 <sup>6</sup> n. s. <sup>9</sup>																
Dossier	FIGO III/IV HRD positiv <sup>5</sup>	Bevacizumab + Placebo	Bevacizumab + Olaparib	387	17,6 vs 46,9 0,42 <sup>6</sup>	57,3 vs 75,2 0,68 <sup>6</sup>																

Stellungnehmer: DGGG, DGHO, NOGGO

Allgemeine Anmerkung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
					<b>p &lt; 0,0001</b>	<b>p = 0,0169</b>	
<p><sup>1</sup> N - Anzahl Patienten; <sup>3</sup> PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit, in Monaten; <sup>3</sup> HR - Hazard Ratio; <sup>4</sup> ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; <sup>5</sup> HRD positiv: Nachweis einer homologen Rekombinations-Defizienz (HRD), definiert durch eine BRCA1/2-Mutation und/oder genomische Instabilität; <sup>6</sup> <b>Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie</b>; <sup>7</sup> <b>Hazard Ratio in grüner Farbe</b> - Vorteil für Neue Therapie; <sup>8</sup> n. e. – Median nicht erreicht; <sup>9</sup> n. s. - nicht signifikant; <sup>10</sup> Überlebensrate nach 24 Monate; <sup>11</sup> n. e. – Median nicht erreicht;</p> <p>Olaparib / Bevacizumab wurde von der FDA im Mai 2020 und von der EMA im November 2020 für die Erhaltungstherapie nach Erstlinienchemotherapie zugelassen.</p>							

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGGG, DGHO, NOGGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. Dossier und Bewertung von Olaparib / Bevacizumab</b></p> <p><b>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</b></p> <p>Der G-BA hat Bevacizumab als ZVT festgelegt. Das entspricht den Leitlinien der Fachgesellschaften.</p>	<p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde die Fortführung der mit der Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie begonnenen Behandlung mit Bevacizumab bestimmt.</p>
	<p><b>4. 2. Studien</b></p> <p>Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist PAOLA-1, eine internationale, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie. Die Randomisierung erfolgte 2:1 zugunsten des Olaparib / Bevacizumab-Arms. Die Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journals publiziert [4]. Deutsche Zentren waren an der Studie signifikant beteiligt.</p> <p>In der finalen Datenanalyse zeigte sich ein sehr deutlicher und klinisch relevanter Unterschied in den nachfolgenden Therapien. Während 50,8% der Patientinnen im Bevacizumab-Arm einen PARPi erhielten, lag diese Rate nur 17,3% im Olaparib / Bevacizumab-Arm.</p> <p>Die finale Datenanalyse erfolgte am 22. März 2022.</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer legt Ergebnisse aus der doppelblinden, randomisierten kontrollierten Studie PAOLA-1 vor, in der Olaparib in Kombination mit Bevacizumab mit Bevacizumab verglichen wird. Für die vorliegende Nutzenbewertung ist die Teilpopulation relevant, deren Tumor mit einem positiven HRD-Status assoziiert ist.</p> <p>Die 806 eingeschlossenen Patientinnen wurden 2:1 in den Interventionsarm (Olaparib + Bevacizumab) und in den Vergleichsarm (Bevacizumab) randomisiert, wobei nach Mutationsstatus der Tumor-BRCA-Gene (tBRCA) (mutiert vs. nicht mutiert) und nach Ergebnis der Erstlinientherapie stratifiziert wurde.</p>

Stellungnehmer: DGGG, DGHO, NOGGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Für die Nutzenbewertung wurde für die Endpunktkategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen (außer die spezifischen UE AML und MS) der Datenschnitt vom 22. März 2020 vorgelegt, welcher der a priori geplanten Interimsanalyse für das Gesamtüberleben entspricht.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben und den spezifischen UE AML und MS wurde der finale Datenschnitt vom 22. März 2022 vorgelegt.</p>
	<p><b>4. 3. Endpunkte</b></p> <p><b>4. 3. 1. Überlebenszeit</b></p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist der wichtigste Parameter bei Patientinnen mit metastasiertem Ovarialkarzinom. Die Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit war einer der sekundären Endpunkte der Zulassungsstudie.</p> <p>In der finalen Datenanalyse zeigte sich eine signifikante Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit zugunsten von Olaparib / Bevacizumab (Median 17,9 Monate; HR 0,68; p = 0,0169). Die 5-Jahres-Überlebensrate lag unter Olaparib / Bevacizumab bei 65,5% gegenüber 48,4% im Kontrollarm.</p>	<p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Olaparib in Kombination mit Bevacizumab gegenüber Bevacizumab. Das Ausmaß des Effektes wird als eine deutliche Verbesserung bewertet. Für den Endpunkt Gesamtüberleben bestehen jedoch bedeutsame Unsicherheiten bezüglich der klinischen Relevanz der vorliegenden Effektmodifikation durch das Merkmal „Ergebnis der Erstlinientherapie“.</p>

Stellungnehmer: DGGG, DGHO, NOGGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	In der Subgruppen der Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor / mit vollständigem Ansprechen nach Intervalloperation (IDS) und der Patientinnen mit partiellem Ansprechen (PR) zeigte sich keine signifikante Verlängerung in der Gesamtüberlebenszeit.	
	<p><b>4. 3. 2. Morbidität</b></p> <p><b>4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben</b></p> <p>Das progressionsfreie Überleben war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Hier bestätigte sich der deutliche Unterschied zugunsten von Olaparib / Bevacizumab mit einem Median von 29,3 Monaten und einer Hazard Ratio von 0,42.</p>	<p><i>Progressionsfreies Überleben 1 (PFS1)</i></p> <p>Das PFS1 stellt den primären Endpunkt der Studie PAOLA-1 dar. Es ist operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zur objektiven Krankheitsprogression nach modifizierten RECIST-Kriterien Version 1.1 oder Tod jeglicher Ursache. Unter Olaparib in Kombination mit Bevacizumab ist das PFS1 im Vergleich zu Bevacizumab statistisch signifikant verlängert.</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS1 handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente Mortalität wird bereits über den Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente Krankheitsprogression erfolgt nach RECIST-Kriterien und damit nicht symptombezogen, sondern mittels bildgebender Verfahren.</p>

Stellungnehmer: DGGG, DGHO, NOGGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Dieses Vorgehen entspricht nicht den Empfehlungen in dieser Indikation. So soll gemäß der deutschen S3-Leitlinie bei symptomfreien Patientinnen keine routinemäßige apparative Diagnostik oder Markerbestimmung durchgeführt werden, da keine Verlängerung des Gesamtüberlebens bei einem früheren Beginn einer Folgetherapie erwartet wird. Erst bei vorliegender Symptomatik soll eine Folgetherapie eingeleitet werden.</p> <p>Unter Berücksichtigung der aufgeführten Aspekte wird der Endpunkt PFS1 nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.</p> <p><i>Progressionsfreies Überleben 2 (PFS2)</i></p> <p>Das PFS2 ist in der Studie PAOLA-1 definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur zweiten Krankheitsprogression (Beurteilung mittels jeweiliger Routinemethode (beinhaltet bildgebende Verfahren), CA-125<sup>1</sup>-Messung oder Progress anhand von Symptomen) oder Tod jeglicher Ursache.</p>

---

<sup>1</sup>Cancer Antigen - 125

Stellungnehmer: DGGG, DGHO, NOGGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Unter Olaparib in Kombination mit Bevacizumab ist das PFS2 im Vergleich zu Bevacizumab statistisch signifikant verlängert.</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS2 handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente Mortalität wird bereits über den sekundären Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben.</p> <p>Die Erhebung der Morbiditätskomponente Krankheitsprogression des Endpunkts PFS2 erfolgte mittels bildgebender Verfahren, durch laborparametrische Erhebungen (CA-125-Messung oder anhand von Symptomen (symptomatischer Progress)). Es liegen keine Informationen dazu vor, bei welchem Anteil der Patientinnen ein symptomatischer Progress als Grund für die Diagnose angegeben wurde. Zudem soll, wie bereits für den Endpunkt PFS1 diskutiert, bei symptomfreien Patientinnen im vorliegenden Anwendungsgebiet keine routinemäßige apparative Diagnostik sowie keine Markerbestimmung, insbesondere keine</p>

Stellungnehmer: DGGG, DGHO, NOGGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Bestimmung des CA-125-Levels, durchgeführt werden. Unter Berücksichtigung der aufgeführten Aspekte wird der Endpunkt PFS2 nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.
	<p><b>4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</b></p> <p>Lebensqualität und Patient-Reported-Outcome wurden mittels EORTC-QLQ-C30, EORTC-QLQ-OV28, und EQ-5D VAS erhoben. Hierbei zeigten sich im EORTC-QLQ-C30 bei Übelkeit/Erbrechen und bei Appetitlosigkeit signifikante Unterschiede zu Ungunsten, bei Schlaflosigkeit zugunsten von Olaparib / Bevacizumab. In der EQ-5D VAS ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Die hohe Compliance und die Therapiedauer unterstreichen zudem die gute Verträglichkeit der Therapie.</p> <p>Keiner der zur Verfügung stehenden Fragebögen wurde zur Erfassung der Lebensqualität für Erhaltungstherapien entwickelt und validiert. Im Allgemeinen sind die Progression oder das Rezidiv beim Ovarialkarzinom aufgrund des Tumorbefallmusters mit Aszites, Pleuraerguss und Peritonealkarzinose mit erheblichem, negativem Einfluss auf die Lebensqualität assoziiert. Erneute belastende Therapieoptionen wie Chemotherapie bzw. Operationen sind ebenfalls sehr belastend.</p>	<p>Für die Endpunkte der Kategorie Morbidität ergeben sich für die Behandlung mit Olaparib in Kombination mit Bevacizumab hinsichtlich der Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 sowie EORTC QLQ-OV28) sowohl positive Effekte hinsichtlich der Endpunkte Schlaflosigkeit, hormonelle Symptome sowie Nebenwirkungen der Chemotherapie als auch negative Effekte hinsichtlich der Endpunkte Übelkeit und Erbrechen sowie Appetitverlust. Hinsichtlich der Symptomatik liegt in der Gesamtbetrachtung somit kein überwiegender Vor- oder Nachteil vor.</p> <p>Für den Endpunkt allgemeiner Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p>

Stellungnehmer: DGGG, DGHO, NOGGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 sowie EORTC QLQ-OV28) zeigen sich keine relevanten Unterschiede zwischen der Behandlung mit Olaparib in Kombination mit Bevacizumab im Vergleich zu Bevacizumab.
	<p><b>4. 3. 3. Nebenwirkungen</b></p> <p>Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 lag bei 57,6% im Olaparib / Bevacizumab-Arm versus 49,6% im Bevacizumab-Arm. Häufigste Nebenwirkungen von Olaparib / Bevacizumab im CTCAE Grad 3/4 waren Hypertonie (19,6%), Anämie (18,4%), Neutropenie (8,2%) sowie Fatigue und Asthenie (6,7%). Die Hypertonie ist Bevacizumab-assoziiert.</p> <p>Die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen lag bei 19,6% im Olaparib / Bevacizumab- versus 6,1% im Bevacizumab-Arm.</p> <p>Die Mehrzahl schwerer Nebenwirkungen ist temporär, entsprechend dem Profil aller PARPi.</p>	Hinsichtlich der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigt sich für Olaparib in Kombination mit Bevacizumab ein Nachteil im Endpunkt Abbruch wegen UE. Im Detail liegen bei den spezifischen UE überwiegend negative Effekte von Olaparib in Kombination mit Bevacizumab im Vergleich zu Bevacizumab vor.

Stellungnehmer: DGGG, DGHO, NOGGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. 4. Bericht des IQWiG</b></p> <p>Der Bericht des IQWiG wurde ohne Beteiligung von Patientinnen erstellt. Kritischer Punkt im IQWiG-Bericht ist das Fehlen einer angemessenen Methodik, um die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens als patientenrelevanten Nutzen zu erfassen. Entsprechend zeigt sich im Bewertungsvorschlag ein „dramatischer“ Unterschied zwischen den Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor nach Primäroperation (NED [PDS]) und den Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor / mit vollständigem Ansprechen nach Intervalloperation (IDS).</p> <p>Der Bericht wurde ohne Beteiligung von Patientinnen erstellt.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p><b>5. Klinische Bewertung des Nutzens</b></p> <p>Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patientenorientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Oncology (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Olaparib / Bevacizumab anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Eine Bewertung von Olaparib / Bevacizumab bei HRD+ Patientinnen liegt nicht vor.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>



Stellungnehmer: DGGG, DGHO, NOGGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Ansprechen nach Intervalltherapie ist. Das kann einen relevanten Einfluss auf den Überlebenszeiteffekt haben.</p> <p>Der Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit ist ebenfalls bemerkenswert, da deutlich mehr Patientinnen im Olaparib-Arm die Erhaltungstherapie abbrechen. Diese Daten sind ein klares Signal für eine optimale, supportive Therapie zur Verhinderung bzw. frühzeitigen Therapie belastender Nebenwirkungen.</p> <p><u>Endpunkt Progressionsfreie Überlebenszeit</u></p> <p>Die Bedeutung des progressionsfreien Überlebens (PFÜ) sollte nicht unberücksichtigt bleiben. Die Erhebung der Lebensqualität nach Beendigung der Therapie (End of treatment) bzw. Progress sollte zukünftig in den klinischen Studien mitintegriert werden. Patientinnen mit Ovarialkarzinom sehen diese Ziele nach Analyse einer in Deutschland der Nord-Ostdeutschen Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO) initiierten Umfrage auch als relevantes Behandlungsziel [6].</p> <p><u>Subgruppenbildung</u></p> <p>Der IQWiG-Bericht identifiziert das Ansprechen auf die Induktionstherapie als relevanten Parameter für die Bewertung der Olaparib / Bevacizumab-Erhaltungstherapie. Auf der Basis der bisherigen Studien ist der Remissionsstatus in den aktuellen Leitlinien nicht prädiktiv für das weitere Vorgehen. Dahinter steht auch die methodische Ungenauigkeit in der Bildgebung zur sicheren Differenzierung zwischen Narbengewebe nach initialer zytoreduktiver Chirurgie</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGGG, DGHO, NOGGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>und Residualtumor. Somit ist die Eingruppierung klinisch schwer validierbar. Demzufolge sind auch prognostische Unterschiede nicht eindeutig einzuschätzen. Wir halten den Vorschlag für Hypothesen-generierend, aber nicht für ausreichend validiert für eine differenzielle Nutzenbewertung.</p> <p>Die Ergebnisse der finalen Datenanalyse bestätigen die früheren Ergebnisse der Zulassungsstudie. Olaparib / Bevacizumab ist integraler Bestandteil der Versorgung von Frauen mit fortgeschrittenem high-grade Ovarialkarzinom sowie Tubenkarzinom und primärem Peritonealkarzinom.</p>	<p>In der Gesamtbewertung wird vom G-BA für Olaparib in Kombination mit Bevacizumab ein Anhaltspunkt auf einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt.</p>

## Literaturverzeichnis

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Atlas der Krebsinzidenz und -mortalität in Deutschland (GEKID-Atlas). Verfügbar über: <http://www.gekid.de>
2. AWMF S3 Leitlinie: Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, 2022. [https://register.awmf.org/assets/guidelines/032-035OLI\\_S3\\_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-maligner-Ovarialtumoren\\_2022-06.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/032-035OLI_S3_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-maligner-Ovarialtumoren_2022-06.pdf)
3. Harter P et al., 2018. <https://www.eierstock-krebs.de/literatur-zum-qualitaetssicherungsprogramm-der-kommission-ovar-der-arbeitsgemeinschaft-gynaekologische-onkologie-ago-e-v/>
4. Ray-Coquard IL, Pautier P, Pignata S et al.: Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer. N Engl J Med 381:2416-2424, 2019. DOI: [10.1056/NEJMoa1911361](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911361)
5. <https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-congress/final-overall-survival-os-results-from-the-phase-iii-paola-1-engot-ov25-trial-evaluating-maintenance-olaparib-ola-plus-bevacizumab-bev-in-pat>
6. Rohr I, Alavi S, Richter R et al.: Expectations and preferences of patients with primary and relapsed ovarian cancer to maintenance therapy: A NOGGO/ENGOT-ov22 and GCIG survey (Expression IV). Int J Gynecol Cancer 30:509-514, 2020. DOI: [10.1136/ijgc-2019-000892](https://doi.org/10.1136/ijgc-2019-000892)

## 5.6 Stellungnahme Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Datum	22. Februar 2023
Stellungnahme zu	Olaparib (Lynparza®)
Stellungnahme von	Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Daiichi Sankyo Deutschland GmbH (nachfolgend Daiichi Sankyo) nimmt als pharmazeutischer Hersteller von onkologischen Präparaten Stellung zur Nutzenbewertung nach §35a SGB V von Lynparza® (Olaparib) durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (Bericht-Nr. 1510) in der folgenden Indikation: als Erhaltungstherapie in Kombination mit Bevacizumab von erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGOStadien III und IV) high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben und deren Tumor mit einem positiven Status der homologen Rekombinations-Defizienz (HRD) assoziiert ist.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p><b>Patientenrelevanz des Endpunktes Progressionsfreies Überleben (PFS)</b></p> <p>Daiichi Sankyo folgt der Einschätzung des IQWiG nicht, dass der Endpunkt progressionsfreien Überlebens (progression-free survival, PFS) als nicht patientenrelevant einzustufen ist und führt dazu folgendes aus:</p> <p>Das Fortschreiten oder Wiederauftreten der Erkrankung geht für Patientinnen mit einem fortgeschrittenen Ovarialkarzinom mit einer Verschlechterung von krankheitsbedingten Symptomen einher (AstraZeneca, 2022). Eine Krankheitsprogression hat eine Verminderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (health-related quality of life, HRQoL) und die Notwendigkeit weiterer Behandlungen, welche im</p>	<p><i>Progressionsfreies Überleben 1 (PFS1)</i></p> <p>Das PFS1 stellt den primären Endpunkt der Studie PAOLA-1 dar. Es ist operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zur objektiven Krankheitsprogression nach modifizierten RECIST-Kriterien Version 1.1 oder Tod jeglicher Ursache. Unter Olaparib in Kombination mit Bevacizumab ist das PFS1 im Vergleich zu Bevacizumab statistisch signifikant verlängert.</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS1 handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente Mortalität wird bereits über den Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente</p>

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Allgemeinen mit einer geringeren Wirksamkeit und einer erhöhten Toxizität verbunden sind, zur Folge. Eine Verlängerung des PFS ist damit unmittelbar für die Patient*innen relevant. Die Verlängerung des PFS trägt darüber hinaus zu einer Verringerung der Angst vor einem Fortschreiten der Erkrankung und der damit verbundenen emotionalen Belastung bei. Untersuchungen zeigen einen direkten Zusammenhang des PFS mit der HRQoL in onkologischen Indikationen (Thong et al., 2009).</p> <p>Die EMA erkennt eine Verlängerung des PFS als eigenständiges relevantes Kriterium des Patientennutzens an, sofern das Ausmaß des Behandlungserfolgs eventuelle Toxizitäts- oder Verträglichkeitsprobleme übersteigt und PFS und OS keinen gegensätzlichen Effekt zeigen (European Medicines Agency (EMA), 2017). Diese Einschätzung wird von Vertretern des BfArM geteilt, die die progressionsfreie Überlebenszeit auch ohne belastbare Daten zum OS als klinisch relevanten Endpunkt erachten, der Wirksamkeit und Sicherheit eines Arzneimittels gleichermaßen adressiert (Enzmann &amp; Broich, 2013). Der Ausschuss für Humanarzneimittel der EMA, das Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), bewertet in einer Stellungnahme seiner Scientific Advisory Group for Oncology (SAG-O) zur Revision der Anticancer Guideline das PFS ebenfalls als klinisch relevanten eigenständigen Endpunkt. Dies solle auch ohne dokumentierte Verbesserung des OS gelten, solange keine nachteilige Wirkung auf das OS gegeben sei. Dies beruht aus Sicht der SAG-O auf der</p>	<p>Krankheitsprogression erfolgt nach RECIST-Kriterien und damit nicht symptombezogen, sondern mittels bildgebender Verfahren.</p> <p>Dieses Vorgehen entspricht nicht den Empfehlungen in dieser Indikation. So soll gemäß der deutschen S3-Leitlinie bei symptomfreien Patientinnen keine routinemäßige apparative Diagnostik oder Markerbestimmung durchgeführt werden, da keine Verlängerung des Gesamtüberlebens bei einem früheren Beginn einer Folgetherapie erwartet wird. Erst bei vorliegender Symptomatik soll eine Folgetherapie eingeleitet werden.</p> <p>Unter Berücksichtigung der aufgeführten Aspekte wird der Endpunkt PFS1 nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.</p> <p><i>Progressionsfreies Überleben 2 (PFS2)</i></p> <p>Das PFS2 ist in der Studie PAOLA-1 definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur zweiten Krankheitsprogression (Beurteilung mittels jeweiliger Routinemethode (beinhaltet bildgebende Verfahren), CA-125<sup>16</sup>-Messung oder Progress anhand von Symptomen) oder Tod jeglicher Ursache.</p> <p>Unter Olaparib in Kombination mit Bevacizumab ist das PFS2 im Vergleich zu Bevacizumab statistisch signifikant verlängert.</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS2 handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente Mortalität wird</p>

<sup>16</sup>Cancer Antigen - 125

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bedeutung, die eine Verzögerung einer Verschlechterung der Symptomatik sowie der Notwendigkeit von Folgetherapien besitzt, die häufig mit einer Krankheitsprogression korrelieren (European Medicines Agency (EMA), 2012). Die Zeit bis zur symptomatischen Tumorprogression wird nicht nur über das PFS, sondern auch über das subjektive Empfinden des Patienten beurteilt. Dies unterstreicht den Zusammenhang zwischen PFS und patientenberichteter HRQoL. Ein längeres PFS ist für Patient*innen mit einer längeren Zeitspanne bei besserer HRQoL assoziiert. Die Lebensqualität wird in der Nutzenbewertung medizinischer Interventionen als unmittelbar patientenrelevante Zielgröße bewertet (Bundesministerium für Gesundheit (BMG), 2019; Gemeinsamer Bundesausschuss, 2022; Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2022). PFS kann somit in Übereinstimmung mit europäischen Zulassungsbehörden und dem aktuellen Erkenntnisstand als patientenrelevanter Endpunkt betrachtet werden.</p> <p>Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass PFS einen eigenständigen patientenrelevanten Endpunkt, insbesondere in der Versorgung von Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom und primärem Peritonealkarzinom, darstellt. Eine signifikante Verlängerung des PFS ist für die Patientinnen von unmittelbarer Relevanz und sollte somit zur Ableitung des Zusatznutzens von Olaparib herangezogen werden.</p>	<p>bereits über den sekundären Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben.</p> <p>Die Erhebung der Morbiditätskomponente Krankheitsprogression des Endpunkts PFS2 erfolgte mittels bildgebender Verfahren, durch laborparametrische Erhebungen (CA-125-Messung oder anhand von Symptomen (symptomatischer Progress)). Es liegen keine Informationen dazu vor, bei welchem Anteil der Patientinnen ein symptomatischer Progress als Grund für die Diagnose angegeben wurde. Zudem soll, wie bereits für den Endpunkt PFS1 diskutiert, bei symptomfreien Patientinnen im vorliegenden Anwendungsgebiet keine routinemäßige apparative Diagnostik sowie keine Markerbestimmung, insbesondere keine Bestimmung des CA-125-Levels, durchgeführt werden. Unter Berücksichtigung der aufgeführten Aspekte wird der Endpunkt PFS2 nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## Literaturverzeichnis

1. AstraZeneca GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Olaparib (Lynparza®); AstraZeneca GmbH; Modul 1 „Zusammenfassung der Aussagen im Dossier“; Stand 28.10.2022. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6218/2022\\_10\\_28\\_Modul1\\_Olaparib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6218/2022_10_28_Modul1_Olaparib.pdf) [Zugriff am 22.02.2023]
2. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). 2019. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) zuletzt geändert durch Art. 13 G v. 9.8.2019 I 1202.
3. European Medicines Agency (EMA). 2017. Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf) [Zugriff am 22.02.2023]
4. European Medicines Agency (EMA). 2012. Answers from the CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology for Revision of the anticancer guideline. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/answers-chmp-scientific-advisory-group-oncology-revision-anticancer-guideline\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/answers-chmp-scientific-advisory-group-oncology-revision-anticancer-guideline_en.pdf) [Zugriff am 22.02.2023]
5. Enzmann, H. & Broich, K. 2013. Krebs - alles ganz anders? Besonderheiten onkologischer Arzneimittel aus Sicht der Arzneimittelzulassung. *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen*, 107(2), 120-8.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2022. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses zuletzt geändert durch den Beschluss vom 20. Oktober 2022 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 03.02.2023 in Kraft getreten am 4. Februar 2023. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3055/VerfO\\_2022-10-20\\_iK\\_2023-02-04.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3055/VerfO_2022-10-20_iK_2023-02-04.pdf) [Zugriff am 22.02.2023]
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). 2022. Allgemeine Methoden Version 6.1 vom 24.01.2022. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf> [Zugriff am 22.02.2023]
8. Thong, M. S., Mols, F., Coebergh, J. W., Roukema, J. A. & van de Poll-Franse, L. V. 2009. The impact of disease progression on perceived health status and quality of life of long-term cancer survivors. *J Cancer Surviv*, 3(3), 164-73.

## 5.7 Stellungnahme MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	22. Februar 2023
Stellungnahme zu	Olaparib (Lynparza®)
Stellungnahme von	MSD Sharp & Dohme GmbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Ungedeckter therapeutischer Bedarf:</b></p> <p>Der pU stellt aufgrund der schlechten Prognose und limitierten Therapieoptionen einen hohen therapeutischen Bedarf an „neuen und biomarkerspezifischen wirksamen Optionen in der Erhaltungstherapie“ im vorliegenden Anwendungsgebiet fest [1].</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>MSD stimmt dem pU zu, dass für Patienten mit fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV) high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen Platinbasierten Erstlinien-Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben und deren Tumor mit einem positiven Status der homologen Rekombinations-Defizienz (HRD) assoziiert ist (Der Status HRD-positiv ist definiert entweder durch eine BRCA1/2-Mutation und/oder genomische Instabilität), effektivere Behandlungsmethoden benötigt werden.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p><b>Verwendung von Daten aus dem Qualitätssicherungsprogramm der AGO (QS-OVAR):</b></p> <p>Der pU legt als Evidenz für die Berechnung der Patientenzahlen Daten aus der Qualitätssicherung der Therapie des Ovarialkarzinoms (QS-OVAR) vor, welche eine Initiative der AGO Studiengruppe und Teil des Aktionsprogramms der Kommission Ovar der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) ist. QS-OVAR dient zur Erfassung, Analyse und Erkenntnisgenerierung der Qualität der Therapie beim</p>	<p><b>Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</b></p> <p><u>Erwachsene Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV) high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach Abschluss einer Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab ein</u></p>

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ovarialkarzinom in Deutschland von Patientinnen und Patienten mit der Erstdiagnose Ovarialkarzinom [2].</p> <p>Mittels dieser Daten ermittelt der pU die Populationsanteile von den Schritten drei („Patientinnen mit epithelalem high-grade Ovarialkarzinom“) bis sechs („Patientinnen, die nach einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie in Kombination mit Bevacizumab ein Ansprechen (komplett oder partiell) haben“), um diese auf die geschätzte Inzidenz des Ovarialkarzinoms für das Jahr 2022 anzuwenden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>MSD befürwortet die Verwendung der Daten von QS-OVAR zur Herleitung der Patientenzahlen, da diese aus Sicht von MSD eine besonders hohe Evidenz für die Behandlungsrealität von Patientinnen und Patienten mit der Erstdiagnose Ovarialkarzinom in Deutschland darstellen. Dies ist damit zu begründen, dass im Qualitätssicherungsprogramm im Jahr 2016 in Phase I 478 Kliniken (ca. 60 % aller Frauenkliniken in Deutschland) und in Phase II 244 Kliniken ausschließlich deutsche Zentren eingeschlossen sind. Somit bilden die Daten bestmöglich die deutsche Versorgungsrealität ab und können daher als besonders repräsentativ angesehen werden.</p>	<p><u>Ansprechen (vollständig oder partiell) haben; Erkrankung assoziiert mit homologer Rekombinations-Defizienz (definiert durch entweder eine BRCA1/2-Mutation und/oder genomische Instabilität); Erhaltungstherapie</u></p> <p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Der G-BA legt dem Beschluss die aktuellen Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde. Es ist zu berücksichtigen, dass Unsicherheiten bezüglich des Anteilswertes der Patientinnen mit positiven HRD-Status bestehen. Zudem könnte sich die Anzahl der Patientinnen erhöhen, wenn alle Patientinnen, die für einen platinbasierte Erstlinienchemotherapie in Kombination mit Bevacizumab infrage kommen, berücksichtigt werden.</p>

## Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1510 Olaparib (Ovarialkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Stand: 30.01.2023. [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6223/2022-11-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Olaparib\\_D-885.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6223/2022-11-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Olaparib_D-885.pdf) [letzter Zugriff: 15.02.2023]
2. Bois A, Harter P, Pfisterer J, Hilpert F, Sehouli J, Lamparter C, et al. Therapiequalität des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms in Deutschland. FRAUENARZT. 2020;61:182-8.

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## D. Anlagen

### 1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

# Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: Olaparib**

Sitzung/Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 6. März 2023

von 10.00 Uhr bis 10.49 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AstraZeneca GmbH**:

Herr Dr. Mühlenhoff

Herr Dr. Bergner

Herr Heisser

Frau Bassy

Angemeldeter Teilnehmender der **Nord-Ostdeutschen Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie e. V. (NOGGO)**:

Herr Dr. Grabowski

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO)**:

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmende der Firma **GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG**:

Herr Dr. Kirscher

Frau Dr. Lutter

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Novartis Pharma GmbH**:

Herr Dr. Bodey

Frau Dr. Denzer-Lippmann

Angemeldete Teilnehmende der Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH**:

Frau Tränkl

Frau Man-Ngoc Truong

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Daiichi Sankyo Deutschland GmbH**:

Frau Fischer

Frau Dr. Fasan

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Zum zweiten Mal herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! – Wir haben Anhörungsmontag und beginnen mit Olaparib, Neubewertung nach Fristablauf in der Indikation Olaparib in Kombination mit Bevacizumab als Erhaltungstherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms nach platin-basierter Erstlinientherapie. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 30. Januar 2023, zu der Stellungnahmen abgegeben haben: zum einen der pharmazeutische Unternehmer AstraZeneca GmbH, als weitere pharmazeutische Unternehmer Daiichi Sankyo Deutschland GmbH, GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Novartis Pharma GmbH, MSD Sharp & Dohme GmbH und als Fachgesellschaften die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und die Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie in einer gemeinsamen Stellungnahme sowie der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer AstraZeneca müssten anwesend sein Herr Dr. Mühlhoff, Herr Dr. Bergner, Herr Heisser und Frau Bassy, für die DGHO Herr Professor Dr. Wörmann, Herr Dr. Grabowski für die Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie, für GlaxoSmithKline Herr Dr. Kirscher und Frau Dr. Lutter, für Novartis Pharma Herr Dr. Bodey und Frau Dr. Denzer-Lippmann, für MSD Sharp & Dohme Frau Tränkl und Frau Man-Ngoc Truong, für Daiichi Sankyo Frau Fischer und Frau Dr. Fasan und für den vfa Herr Bussilliat. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Dann gebe ich zunächst dem pU die Möglichkeit, einzuführen, danach treten wir in die Frage- und Antwort-Runde ein. Wer macht das für AstraZeneca? – Herr Dr. Mühlhoff, Sie haben das Wort.

**Herr Dr. Mühlhoff (AstraZeneca):** Vielen Dank für die einleitenden Worte, Herr Professor Hecken. Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrtes Gremium! Sehr geehrte Damen und Herren! Vorab möchte ich noch einmal das Team vorstellen. Ich bin heute hier mit Frau Bassy und Herrn Heisser, beide aus dem Bereich Marktzugang, sowie Herrn Dr. Bergner und ich, Dr. Lars Mühlhoff, aus dem Bereich Medizin. Heute sind wir nach 2021 zum zweiten Mal hier im Gremium, um über die Nutzenbewertung auf der Basis der neuen, nun finalen Daten aus der Studie PAOLA-1 für die Indikation Olaparib in Kombination mit Bevacizumab zur Erhaltungstherapie der Erstlinie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms zu sprechen.

Das Patientenkollektiv ist zudem weiter definiert. Es handelt sich um Patientinnen, deren Tumor eine HRD-Positivität aufweist. Diese neuen Daten ermöglichen eine neue Perspektive auf die Erkrankung und eine Neubewertung der Indikation. Ich würde erstens mit den wichtigsten Änderungen zum letzten Verfahren beginnen, insbesondere den neuen Daten zum Gesamtüberleben, zweitens darstellen, warum diese Indikation als kuratives Setting einzustufen ist, und drittens das bekannte Sicherheitsprofil und die Lebensqualität einordnen.

Beginnen wir mit den Daten zum Gesamtüberleben: Ein medianes Gesamtüberleben von über sechs Jahren bei einem Zugewinn von eineinhalb Jahren sind objektiv beeindruckende Werte für die Therapie von Olaparib plus Bevacizumab; ein Ausmaß, das bisher nie erreicht werden konnte. Überhaupt gab es einen Überlebensvorteil für eine neue Therapie in der Erstlinie zuletzt vor über 25 Jahren, 1996 mit der Einführung von Carboplatin und Paclitaxel, jedoch in geringerem Ausmaß. Der erhebliche Zugewinn von 18 Monaten geht mit einer klinisch hochrelevanten Hazard Ratio von 0,68 einher. Betrachtet man die Überlebensraten zum jetzigen Datenschnitt, sehen wir mit 63,5 Prozent einen substanziell höheren Anteil an

Patientinnen, die nach der Therapie mit Olaparib und Bevacizumab weiterhin am Leben sind. Dabei dürfen wir nicht vergessen, dass der Anteil von 47,7 Prozent für den bisherigen Standard bereits einen sehr guten Wert darstellt, der über die letzten Jahre durch immer bessere Primärversorgung und den Einsatz von PARP-Inhibitoren in den Folgelinien erreicht werden konnte.

Das IQWiG hat in seiner Bewertung des Zusatznutzens zwischen zwei zusammengefassten Subgruppen bezüglich des Ergebnisses der Erstlinientherapie differenziert. Das waren einmal Patientinnen mit makroskopischer Tumorfreiheit nach primärer Debulking-Operation und Patientinnen mit Tumorfreiheit nach Chemotherapie. Für diese leitet das Institut einen erheblichen Zusatznutzen für das Gesamtüberleben ab.

Auf der anderen Seite fasst das IQWiG Patientinnen mit Tumorfreiheit nach Intervalloperation und Patientinnen mit partiellem Ansprechen zusammen. Für diese zusammengefasste Subgruppe sieht das IQWiG einen Zusatznutzen für das Gesamtüberleben als nicht belegt an. Aus unserer Sicht ist die differenzierte Ableitung eines Zusatznutzens für die in der Studie PAOLA-1 definierten Subgruppen auf Basis des finalen Datenschnitts methodisch und klinisch nicht sinnvoll.

Zunächst zur Methodik: Im Gegensatz zum Datenschnitt, über den wir vor zwei Jahren gesprochen haben, liegt beim nun vorliegenden finalen Datenschnitt für das Merkmal Ergebnis der Erstlinientherapie kein signifikanter Interaktionswert vor. Die Daten sind nun reifer, und die Effekte sind in allen vier Gruppen gleichgerichtet. Das heißt, in allen Subgruppen gibt es einen positiven Effekt zugunsten von Olaparib. Methodisch gibt es daher keinen Ansatz mehr, paarweise Subgruppen zu analysieren.

Zur klinischen Perspektive: Wir haben in der letzten Anhörung bereits die klinische Relevanz der Subgruppen diskutiert. Die übereinstimmende Meinung der Kliniker war, dass der Remissionsstatus bzw. das Ergebnis der Erstlinientherapie nicht als prädiktiver Faktor für eine Therapieentscheidung herangezogen wird. Auch der G-BA bezeichnete die klinische Relevanz und klare Abgrenzbarkeit der Subgruppen in den Tragenden Gründen des ersten Beschlusses als unsicher. Getrennte Aussagen zum Zusatznutzen konnten folglich nicht abgeleitet werden. Im Hinblick auf eine Therapieentscheidung werden solche Subgruppen nicht berücksichtigt. Daran hat sich aus unserer Sicht seit dem ersten Verfahren nichts geändert. Für das Gesamtüberleben ergibt sich somit aus Sicht von AstraZeneca für die gesamte Zielpopulation der Patientinnen ein erheblicher Zusatznutzen von Olaparib und Bevacizumab.

Kommen wir zum zweiten Thema mit wichtigen Änderungen und neuen Daten, kuratives Therapieumfeld und Anerkennung der Vermeidung von Rezidiven als patientenrelevanter Endpunkt: Bei der hier zur Diskussion stehenden Indikation, also Frauen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom und Primärtherapie, ist zu Beginn der Therapie von einer kurativen Therapiesituation auszugehen. Das Ziel der Behandlung aus Operation, platinbasierter Chemotherapie und der Erhaltungstherapie ist die Heilung der Patientin. Bei der Mehrheit der Patientinnen kann damit eine Tumorfreiheit erreicht werden. Die Patientin beginnt die Primärtherapie mit kurativer Intention. Die PAOLA-1-Studie zeigt nun außergewöhnliche Daten zur Vermeidung von Rezidiven.

Beim letzten Mal hatten wir Daten nach drei Jahren. Nun, zum Beobachtungszeitpunkt fünf Jahre nach Randomisierung, sind immer noch 52,9 Prozent der Patientinnen, die Olaparib und Bevacizumab bekommen haben, ohne Rezidiv, während dies in der Kontrollgruppe lediglich 20,8 Prozent sind. Das Risiko für ein Rezidiv oder Tod wurde um 64 Prozent reduziert. Das mediane rezidivfreie Überleben lag bei circa fünfeinhalb Jahren unter Olaparib plus Bevacizumab gegenüber lediglich 1,5 Jahren unter dem bisherigen Standard, sprich: eine nahezu Vervielfachung des rezidivfreien Überlebens. Wir sehen damit eine Aufrechterhaltung der Chance auf Heilung unter Olaparib plus Bevacizumab über den Zeitraum von fünf Jahren hinaus, und das für die Mehrheit der Patientinnen mit Tumorfreiheit. Das heißt, diese

Patientinnen sind nicht nur Langzeitüberlebende, sondern sie überleben auch rezidivfrei ohne nachweisbaren Tumor.

Das kurative Potenzial wird auch durch eine weitere Phase-III-Studie im fortgeschrittenen Ovarialkarzinom gestützt, nämlich die Studie SOLO-1. Langzeitdaten aus dieser Studie, in der Olaparib als Monotherapie bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom und BRCA-Mutation untersucht wurde, zeigen nach fünf und sieben Jahren Nachbeobachtungszeit ebenfalls vergleichbar hohe Raten an rezidivfreien Patientinnen. Das Scheitern eines kurativen Therapieansatzes ist grundsätzlich patientenrelevant. Das rezidivfreie Überleben ist nach unserer Auffassung zu berücksichtigen, da wir mit den neuen Daten 64 Prozent Risikoreduktion erreichen und mehr als die Hälfte dieser Patientinnen im Beobachtungszeitraum über fünf Jahre rezidivfrei lebt, wenn sie Olaparib plus Bevacizumab erhalten hat.

Neben dem erheblichen Vorteil beim rezidivfreien Überleben ergeben sich für Olaparib plus Bevacizumab weiterhin erhebliche Vorteile im progressionsfreien Überleben für die gesamte Zielpopulation, 58 prozentige Risikoreduktion und mehr als Verdopplung der Zeit ohne Progress oder Tod auf fast vier Jahre. Das ist ein Zugewinn von 29 Monaten. Dieser Vorteil setzt sich nahezu unvermindert in die Folgelinien fort, mit klinisch relevanten Hazard Ratios von 0,43, 0,56 und 0,54 für die Zeit bis zur ersten Folgetherapie, PFS 2 und der Zeit bis zur zweiten Folgetherapie und zusammen letztlich in dem genannten Gesamtüberlebensvorteil.

Nun zum dritten Thema, dem Sicherheitsprofil und der Lebensqualität: Olaparib ist ein für Ärztinnen und Ärzte seit 2015 bekannter Wirkstoff, der mittlerweile in verschiedenen Indikationen eingesetzt wird. Damit sind die am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen bei den hier behandelnden Onkologen und Gynonkologen bekannt und können häufig mit Therapiepausen und der Dosisreduktion gemanagt werden. Die Kombination von Olaparib mit Bevacizumab zeigte zudem im Vergleich zu den Sicherheitsprofilen der Einzelsubstanzen keine neuen Sicherheitssignale. Im Wesentlichen sind es für Olaparib die Nebenwirkungen Anämie, Übelkeit und Fatigue. Diese sind unter der Behandlung zumeist von kurzer Dauer. So lag die Dauer von Übelkeit und Anämie im Median bei unter 1,5 Monaten, die Dauer der Fatigue bei etwa zwei Monaten und führten vereinzelt zum Abbruch der Therapie.

Abbruch aufgrund von Nebenwirkungen war die einzige Überkategorie mit Nachteilen. Insgesamt lagen keine signifikanten Unterschiede in den Gesamtraten von schweren unerwünschten Ereignissen und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen vor. Auch bei den Nebenwirkungen von speziellem Interesse AML, MDS gab es weder auffällige noch neue Signale oder Unterschiede gegenüber der Kontrolle. Hervorzuheben ist, dass die Gabe von Olaparib im Anwendungsgebiet nur über einen Zeitraum von 24 Monaten erfolgt, es aber einen anhaltenden Effekt der Therapie für alle Wirksamkeitsendpunkte weit über den Behandlungszeitraum hinaus gibt, wie wir gesehen haben.

Zudem sehen wir den Erhalt einer Lebensqualität, die mindestens mit der Lebensqualität im Kontrollarm vergleichbar ist. Die Nebenwirkungen von Olaparib schlagen sich somit nicht negativ auf die Lebensqualität der Patientinnen nieder. Mit den beschriebenen Ergebnissen der PAOLA-Studie hat sich Olaparib in der Kombination mit Bevacizumab als weiterer und neuer Standard in der Erstlinienerhaltungstherapie etabliert und wird neben Niraparib und Bevacizumab von der deutschen S3-Leitlinie und den ESMO-Leitlinien empfohlen.

Ich fasse noch einmal zusammen: Formal ist es eine neue Bewertung, die wir heute betrachten. Grundlage der Bewertung sind die gemäß Befristung neu eingereichten Daten zum finalen Datenschnitt des Gesamtüberlebens.

Erstens. Eine valide Datenlage zeigt eine erhebliche Verlängerung der Gesamtüberlebensdauer um eineinhalb Jahre bei einem bisher beim Ovarialkarzinom nie zuvor erreichten medianen Überleben von 6,3 Jahren. Dies sind Werte, die für die gesamte Zulassungspopulation gelten und nicht plausibel in Subgruppen zu betrachten sind.

Zweitens. Für mehr als die Hälfte der Patientinnen, die vor der Behandlung mit Olaparib tumorfrei waren, erreicht die Behandlung mit Olaparib langanhaltende Effekte zur Vermeidung von Rezidiven, und die Chance auf Kuration bleibt auch nach fünf Jahren erhalten.

Drittens. Die am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen sind bei den Behandlerinnen und Behandlern bekannt und können häufig mit Therapiepausen oder Dosisreduktion gemanagt werden.

Viertens. Die erheblichen Wirksamkeitsvorteile werden trotz Nebenwirkungen und trotz einer erhöhten Abbruchrate wegen Nebenwirkungen erreicht, wobei die Lebensqualität im Vergleich zur Kontrollgruppe nicht beeinträchtigt wird. Die auftretenden Nebenwirkungen können daher die erheblichen Wirksamkeitsvorteile nicht infrage stellen.

Damit können wir gerne in die Diskussion gehen, und ich möchte das Wort an Sie zurückgeben, Herr Professor Hecken.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Mühlenhoff, für diese Einführung. Sie haben den aus meiner Sicht entscheidenden Punkt angesprochen: Macht die Subgruppenaufteilung methodisch und klinisch Sinn? Deshalb meine erste Frage an Herrn Wörmann und Herrn Grabowski: Wir haben hier die Aufteilung, die das IQWiG auf der Basis oder in Abhängigkeit des Ergebnisses der Erstlinientherapie der Patientinnen vorgenommen hat. Dabei zeigen sich unterschiedliche Ergebnisse für Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor nach Primärtherapie bzw. nach Chemotherapie und für Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor nach Intervalloperation bzw. mit partiellem Ansprechen. Die wichtigste Frage, die wir heute diskutieren müssen, ist: Welche Bedeutung haben die hiermit adressierten Unterschiede in der Primärtherapie in der klinischen Praxis? Wir haben das, was Herr Mühlenhoff ausgeführt hat, schon bei der Erstbewertung ausführlich diskutiert. Damals haben wir aus verschiedenen Gründen diese Aufteilungen nicht vorgenommen. Mich interessiert Ihre Sicht dazu. Herr Wörmann hat sich als erster gemeldet, dann käme Herr Grabowski dran. Bitte schön, Herr Professor Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Guten Morgen. Eine kurze Einführung: Insgesamt bestätigen wir das, was eben dargestellt worden ist. Wir sind zufrieden, dass die Langzeitergebnisse jetzt so herausgekommen sind, wie sie sind, dass es in der Tat einen Überlebensvorteil gibt. Das bestätigt noch einmal – Herr Vervölgyi darf jetzt freundlich lächeln –, dass Langzeitbeobachtungen notwendig sind. Es ist auch gut, wenn sich klare Erstergebnisse im Überlebensvorteil umsetzen.

Vielleicht noch ein Punkt, der uns wichtig ist: Es gab hier eine sehr hohe Crossover-Rate im Rezidiv. Das heißt, sehr viele Patientinnen haben in der Zweitlinientherapie PARP-Inhibitoren bekommen. Das Ergebnis im Überlebensvorteil zeigt jetzt offensichtlich, dass es sinnvoll ist, diesen PARP-Inhibitor früher einzusetzen. Wenn man sich bei den Patientinnen die Kurven anschaut, sieht man in der Tat, dass es auch bei den Patientinnen in der Kontrollgruppe eine relativ gute Langzeitüberlebensrate gibt, auch mehr, als wir das in der Vergangenheit bisher gesehen haben.

Das heißt, für uns gibt es zwei Botschaften: Die Kombination Olaparib und Bevacizumab verlängert die Überlebenszeit. Das Zweite ist: Insgesamt ist für den Effekt besonders wichtig, das Präparat wirklich früh einzusetzen. Das ist deshalb so wichtig, weil wir uns mit der Zusammenfassung, die eben gemacht wurde, dass es sich hier in jedem Falle um ein kuratives Konzept handelt, noch etwas schwer tun. Unsere Formulierung im Moment ist: Das Potenzial für die Heilung ist verbessert, so steht es wörtlich in der letzten Publikation zu diesen Daten. Wir wünschen, dass es so ist, aber das Plateau ist nicht eindeutig. Das heißt, es gibt nach Monaten, auch nach Jahren noch Rezidive. Deshalb sind wir etwas vorsichtiger.

Der Punkt, den Sie gerade ansprachen, Herr Hecken, ist: Wie gut ist die Diagnostik in den letzten Jahren geworden, um ein Rezidiv, ein partielles Ansprechen zu sehen? Anders gesagt: Gegenüber der ersten Bewertung haben wir jetzt bessere Methoden, um zu sagen, dass wir

eine komplette Remission haben und nicht eine partielle Remission. Wir müssen kritisch sagen, dass sich das nicht verbessert hat. Das heißt, die Argumente, die wir damals genannt haben, dass unsere Methoden der Bildgebung nicht hundertprozentig zuverlässig sagen, ob es eine komplette Remission gibt oder nicht, haben sich leider nicht verbessert. Das heißt, die Argumente, die wir damals hatten, sind weiterhin gültig.

Es fällt uns schwer, bei einer Patientin mit Bildgebung zu sagen, dass sie eine komplette Remission hat. Das ist auch dafür relevant, dass wir intensiv diskutieren, wie wir bei Frauen mit einer BRCA als einer genetischen Belastung eine Früherkennung machen können. Auch dafür haben wir keine vernünftige Methode, das zu tun. Das heißt, unser Argument zurzeit ist, da die Methode so unsauber ist, um eine komplette Remission zu sagen, können wir zum jetzigen Zeitpunkt nicht im Patientinnenkontakt sagen, wir dürfen Olaparib nicht mehr einsetzen, weil wir Verdacht auf eine partielle Remission haben und eine nicht komplette Remission. Es ist keine perfekte Welt, aber sie hat sich seit dem letzten Stellungnahmeverfahren leider nicht verbessert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Wörmann. – Herr Dr. Grabowski, bitte.

**Herr Dr. Grabowski (NOGGO):** Ich kann mich dem, was Professor Wörmann gesagt hat, anschließen. PARP-Inhibitor ist ein Riesenschritt nach vorne in der Therapie des Ovarialkarzinoms. Jetzt haben wir die PARP-Inhibitoren in der First-Line-Situation und die vorhandene Datenverbesserung des Gesamtüberlebens. In Bezug auf Ihre Frage zu der Unterteilung Primärtumorrest nach Intervalloperation: Klinisch ist das nicht so beliebt. Wir betrachten eher, ob der Tumorrest vorhanden ist oder nicht. Dann betrachten wir natürlich das Ansprechen der Therapie, ob es sich um ein komplettes oder partielles Ansprechen handelt. Aber die Unterteilung nach primär oder nach Intervalloperation spielt eine etwas geringere Rolle. Zudem ist die Datenlage zu den beiden Verfahren in der Adjuvanz und primär, bisher in den Arbeiten aus dem europäischen Raum ungefähr vergleichbar.

Zudem möchte ich erwähnen, dass der Einsatz von PARP-Inhibitoren beim Ansprechen auf die Therapie sinnvoll ist. Das sehen wir auch in der Rezidivsituation – das hat Professor Wörmann schon gesagt –, vor allem bei dem primären Ovarialkarzinom. Der Effekt der PARP-Inhibitoren startet erst nach Beendigung der Chemotherapie und nach der durchgeführten Operation. Das ist der entscheidende Punkt, von dem die Patientinnen profitieren. Die Voraussetzung ist das Ansprechen auf die Therapie, aber nicht anhand der Unterteilung, ob das tatsächlich nach Primäroperation, nach der Chemotherapie oder nach der Intervalloperation erfolgt ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Dr. Grabowski. – Erste Frage von Frau Müller, Kassenärztliche Bundesvereinigung. Bitte schön, Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Vielen Dank. – Ich wollte einführend sagen: Ich habe immer noch Probleme mit Verzögerung bei Webex. Es kann einen Moment dauern, bis ich mich laut schalten kann. Bitte nicht die Geduld verlieren, es dauert manchmal einige Sekunden, bis es reagiert. – Ich wollte da noch einmal nachhaken. Herzlichen Dank für die Ausführungen der beiden Teilnehmer der Fachgesellschaften. Ich habe den Ausführungen von Ihnen, Herr Grabowski, entnommen, dass Sie keine unterschiedlichen Gruppen bezüglich der weiteren Therapie und der Prognose sehen, je nach dem, wann man eine complete response erreicht.

Die Gruppen sind aufgeteilt, complete response nach primärer Debulking-OP, also nach Primär-OP, CR nach Intervall-Debulking, das heißt nach neoadjuvanter Therapie, und erst dann kann eine CR bei OP erreicht werden, dann nach Chemotherapie und überhaupt keine CR, also nur eine partial response. Das IQWiG hat hier zwei Gruppen zusammengefasst, CR nach primärer Debulking-OP und nach Chemotherapie, also ein relativ frühes Erreichen einer CR – fasse ich einmal zusammen – versus CR erst nach Intervall-Debulking, spätes Erreichen einer CR oder gar nicht Erreichen einer CR.

Meine Frage ist, das würde ich gerne möglichst differenziert besprechen, weil ich das Gefühl habe, am Anfang hatten wir in der ersten Bewertung relativ geringe Fallzahlen, Unsicherheiten, medianes OS noch nicht erreicht. Jetzt sind die Daten reifer. Ich habe das Gefühl, da ist etwas, sage ich einmal salopp. Sie haben selber in Ihrer Stellungnahme gesagt, das sei hypothesengenerierend. Daran würde ich gern ein wenig näher gehen. Sind diese Ausprägungen, wann eine CR erreicht wird, nach Ihrer klinischen Erfahrung – das möchte ich gern unterscheiden – mit einer unterschiedlichen Prognose assoziiert? Ich habe dazu ein Paper gefunden, ich habe dazu ein wenig gesucht, das sehr aktuell ist, von 2023 im „International Journal of Gynecological Cancer“ von Angeles, der einen Einfluss auf den Operationszeitpunkt, auf die Rezidivierung und die RFS-Rate sieht, und je früher man eine CR erreicht, desto geringer die Rezidivrate, allerdings retrospektiv. Das ist die erste Frage zur Prognose.

Dann haben wir nicht nur eine unterschiedliche Prognose, wir haben auch innerhalb der Gruppen Unterschiede im Ansprechen auf PARP-Inhibitoren. Auch der Unterschied ist unterschiedlich und größer – ich sage es einmal überspitzt – nach frühem Erreichen einer CR. Da geht es um die prädiktive Frage. Da ist meine Frage: Sind diese Ausprägungen nach Ihrer klinischen Erfahrung prädiktiv für das Therapieansprechen auf PARP-Inhibitoren? Würden Sie mit einem schlechteren Ansprechen auf die Platin-CT und eventuell auch mit einem schlechteren Ansprechen auf PARP-Inhibitoren rechnen, wenn das Debulking erst im Intervall erreicht wird?

Ich war bei der ESMO und habe mitgenommen, dass zum Beispiel, wenn Tumoren platinresistent sind oder schlechter auf Platin ansprechen, sie auch auf PARP-Inhibitoren schlechter ansprechen. Das könnten zum Beispiel die sein, die erst in der Intervall-OP das Debulking erreichen. Könnten Sie dazu noch ein wenig ausführen, vielleicht auch dazu, wie das Ansprechen auf Platin-Folgetherapien nach PARP-Inhibitoren ist? Die wirken sich auch auf das Gesamtüberleben aus, beispielsweise Verlust der Methylierung, epigenetische BRCA-Reversion oder die Hochregulierung von PTP, also dieser Effluxpumpe, mit Entwicklung einer Multi Drug Resistance. Gibt es aus späteren Linien Hinweise, dass so etwas eine Rolle spielen könnte?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Müller. Wer möchte beginnen? – Herr Grabowski.

**Herr Dr. Grabowski (NOGGO):** Vielen Dank, Frau Müller. Es ist so, dass die Patientinnen, die ein komplettes Ansprechen erreichen, komplett operiert wurden und ohne Tumorrest sind, die sind, die prognostisch am besten zu bewerten sind. Das ist, glaube ich, der Fakt, natürlich je nach Tumorrest und Ansprechen, ob das partiell oder nicht partiell ist. Das hat eine prognostische Bedeutung. Sie haben erwähnt, dass eine retrospektive Arbeit mit Vorsicht zu genießen ist. Wir haben viele Daten, was das angeht, dennoch nicht prospektiv validiert. Eine prospektive Studie zu der Thematik in der Adjuvanz versus Primäroperation ist abgeschlossen, aber die Ergebnisse haben wir noch nicht. Das ist die TRUST-Studie auf deutschem Boden. Wir warten sehr gespannt darauf. Dennoch zeigt sie komplett unterschiedliche Ansätze in der Adjuvanz und Primäroperation. Wir haben erst einmal mit der Tumorlast zu tun, die Wirkung der Chemotherapie wird gezeigt und dann wird die Patientin operiert. In der absoluten Mehrheit der Fälle wird die Tumorfreiheit erreicht. Die Frage, ob die schlechter laufen als die Patientinnen, die komplett operiert worden sind und die Chemotherapie ohne Tumorlast begonnen wird, ist noch nicht endgültig beantwortet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Dr. Grabowski. – Herr Wörmann, Ergänzungen?

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Eigentlich keine. Die Fragen, die Frau Müller stellt, sind für uns höchst relevant. Gerade die Frage, ob eine sekundäre Resistenz entsteht, ist wichtig. Das haben wir wenig diskutiert. Wir sind im Moment vor allem in der Diskussion, ob es mehr sekundäre hämatologische Neoplasien durch PARP-Inhibitoren gibt, weil der

Pathomechanismus das nahelegen würde. Deshalb wird da so intensiv nachgeschaut. Bisher sehen wir diese Unterschiede nicht. Wir sind, was dieses Thema angeht, höchst sensibel, auch Resistenz unter sekundären .... (akustisch unverständlich). Deshalb sind wir so vorsichtig, zu sagen, die Ergebnisse jetzt schon zu hoch zu jubeln, was das kurative Potenzial angeht.

Aber das, was Herr Grabowski sagt, ist das Entscheidende. Es geht nicht um Prognosen. Es geht um Prädiktion. Es geht darum, ob es einen Einfluss hat. Das ist das, was wir tun. Das hat er gerade beantwortet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Müller, Nachfrage?

**Frau Dr. Müller:** Herzlichen Dank. Ich habe es so mitgenommen: Ich habe es etwas salopp ausgedrückt. Das ist möglicherweise etwas, was diskutiert wird, aber im Moment hat man noch nicht ausreichend valide Ergebnisse, um aus dem Zeitpunkt des Ansprechens auf eine primäre Chemotherapie bezüglich der Prädiktion des Ansprechens auf PARP-Inhibitoren etwas abzuleiten. Vielen Dank. Das hat mir sehr geholfen.

Vielleicht eine letzte Frage an den pU dazu: Sie haben diese vier Ausprägungen als Stratifizierungsfaktoren in der Studie geplant, und das schon vor Jahren in der PAOLA-1-Studie. Können Sie kurz dazu ausführen, warum Sie das damals gemacht haben? Es muss irgendeine Bedeutung gehabt haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Müller. – Herr Mühlenhoff, bitte.

**Herr Dr. Mühlenhoff (AstraZeneca):** Es ist tatsächlich so, dass es, wie eben dargestellt, Einflussfaktoren gibt, die das Outcome beim Ovarialkarzinom beeinflussen. Dazu gehört die Art der Operation, ob es eine primäre Debulking-Operation oder eine Intervalloperation ist. Dazu gehören das OP-Ergebnis und das Ansprechen auf die Chemotherapie. Man hat versucht, das in den Subgruppen entsprechend zu berücksichtigen. Jedoch ist diese hier gewählte Subgruppeneinteilung, wie eben gehört, ohne klinische Konsequenz, wird auch in den Leitlinien nicht zur Differenzierung der Therapie verwendet, sondern ist damals eher hypothesengenerierend gewesen und wird auch heute so nicht mehr angewendet bzw. gewählt.

Wenn wir uns diese einzelnen Faktoren noch einmal anschauen, ob die Patientin einen Tumorstadium hat oder nicht, sieht man keine Interaktion. Das heißt, ob ich tumorfrei operiert habe oder nicht, hat keinen Effekt auf das Ergebnis zum Gesamtüberleben im Sinne einer Effektmodifikation gehabt.

Das Gleiche gilt für die Gruppe der Patientinnen, die eine primäre Debulking-Operation oder eine Intervalloperation hatten. Wenn man sich diese beiden Patientengruppen anschaut, spielt es keine Rolle, welche Art der Operation ich durchgeführt habe. Es gab keinen Effekt auf das Ergebnis zum Gesamtüberleben im Sinne einer Effektmodifikation. Auch der Responsestatus, ob ich eine complete response oder eine partial response zu Beginn der Therapie mit Olaparib plus Bevacizumab hatte, hatte keinen Effekt auf das Ergebnis zum Gesamtüberleben im Sinne einer Effektmodifikation.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Mühlenhoff. – Frau Müller, Nachfrage oder okay?

**Frau Dr. Müller:** Ich weiß nicht, ob Herr Vervölgyi etwas dazu sagen möchte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Er ist der Nächste. Herr Vervölgyi, bitte.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Vielen Dank. Ich hatte die gleiche Frage, wie Frau Müller, vielleicht noch eine Anschlussfrage, weil schon besprochen wurde, wie unsicher die Abgrenzung dieser Patientengruppen ist. Wie haben Sie das in der Studie erreicht? Wenn Sie einen Stratifizierungsfaktor haben, den als Subgruppenmerkmal einsetzen, müssen Sie eine gewisse Sicherheit gehabt haben, die tatsächlich voneinander abzugrenzen.

Vielleicht eine Einordnung dessen, was Sie gerade gesagt haben, weil Sie sagen, Herr Mühlenhoff, es gebe keine unterschiedlichen Effekte: Ich glaube schon, dass man da unterschiedliche Effekte sehen kann. Es ist in dieser Situation relativ auffällig, dass es eigentlich über alle Endpunkte, PFS, PFS 2 und OS, diese Effektmodifikation gibt, wenn man die Gruppen so betrachtet, wie wir sie betrachtet haben. Wenn man den Vergleich von vor zwei Jahren und die Auswertung, die wir jetzt sehen, nimmt, ändert sich der p-Wert für die Interaktionstests ein wenig, das ist richtig, der geht von 0,043 auf 0,0501. Aber de facto sind die Ergebnisse die gleichen. Wir haben zwar zwei Jahre mehr Nachbeobachtung, aber was den Einfluss auf die Effekte angeht, tut sich nicht wirklich etwas. Im Endeffekt, was das angeht, haben wir keinen großen Erkenntnisgewinn. Das heißt, die unterschiedlichen Effekte, die wir damals in diesen drei Endpunkten gesehen haben, bleiben bestehen. Von daher würde ich das nicht unterstreichen, dass Sie sagen, da zeigt sich keine Effektmodifikation. Das würde ich nicht sagen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Vervölgyi. – Herr Mühlenhoff, Replik?

**Herr Dr. Mühlenhoff (AstraZeneca):** Egal, ob wir uns das PFS, das PFS 2 oder das Gesamtüberleben anschauen, in allen Subgruppen ist in all diesen Endpunkten das Ergebnis gleichgerichtet. Das heißt, wir sehen eine Hazard Ratio unter 1 zugunsten von Olaparib. Das war bei der Auswertung von vor zwei Jahren noch nicht der Fall. Wir sehen beim PFS und PFS 2 keine Interaktion diesbezüglich, ob die Patientin tumorfrei oder nicht tumorfrei operiert wurde oder ob die Patientin eine Intervalloperation oder eine primäre Debulking-Operation erhalten hat.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Vervölgyi.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Dazu habe ich eine Nachfrage.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Wie haben Sie das berechnet? Haben Sie die einzelnen Gruppen genommen? Haben Sie zwei Subgruppen aus dem Gesamtpool der vier Subgruppen genommen und dafür einzeln die Effektmodifikation berechnet, oder haben Sie das übergreifend gemacht? Ich kann mir nicht vorstellen, wie Sie auf diese Interaktionstests gekommen sind. Wenn man die vier Gruppen sowohl für das PFS als auch für das PFS 2 nimmt und eine Interaktion errechnet, sind die jeweils signifikant. Deshalb die Nachfrage, wie Sie vorgegangen sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Mühlenhoff.

**Herr Dr. Mühlenhoff (AstraZeneca):** Das macht Herr Bergner.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Bergner.

**Herr Dr. Bergner (AstraZeneca):** Was Herr Mühlenhoff beschrieben hat, ist eine paarweise Betrachtung von Subgruppen mit den Ergebnissen, die wir in den Subgruppen zusammenfasst sehen. Wir nehmen die klinischen Einzel-Items der zusammengefassten Subgruppen – das Ansprechen auf die Chemotherapie, das Outcome der Primäroperation, die Art und Weise der Primäroperation – und schauen uns diese Subgruppen an. Wenn man sich diese Subgruppen betrachtet, zeigen die Subgruppen in einer Eins-zu-Eins-Betrachtung jeweils keinen positiven Interaktionswert. Die Werte und Ergebnisse sind jeweils für das Gesamtüberleben deutlich gleichgerichtet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Dr. Bergner. – Herr Vervölgyi.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Vielen Dank. Wenn ich Sie richtig verstanden habe, haben Sie die Subgruppen nicht mehr nach der ursprünglich geplanten Stratifizierung, sondern anhand des Ergebnisses der Operation oder des Ansprechens neue Subgruppen gebildet. Sehe ich das richtig? Das heißt, Sie sind post hoc hingegangen und haben neue Subgruppen gebildet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Bergner.

**Herr Dr. Bergner (AstraZeneca):** Genau, das sind die Subgruppen, die wir betrachtet haben, um das klinisch einzuordnen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Vervölgyi.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Methodisch sinnvoll wäre es, erst einmal bei den ursprünglich geplanten Subgruppen zu bleiben. Man kann hingehen und verschiedene Subgruppen bilden, und dann sieht man gegebenenfalls keine Effektmodifikation mehr. Aber methodisch sinnvoll ist es, sich an der geplanten, präspezifizierten Herangehensweise zu orientieren, wie Sie es in der Studie geplant haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Bergner.

**Herr Dr. Bergner (AstraZeneca):** Hier nur kurz zur Einordnung: Genau das haben wir mit dem finalen Datenschnitt getan. Auch da sehen wir für die vier Subgruppen keinen positiven Interaktionsterm mehr, sodass eine paarweise Zusammenführung von Subgruppen, die dann getrennt betrachtet werden, aus unserer Sicht auch methodisch nicht angebracht ist. – Das nur zur Einordnung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Bergner. – Herr Vervölgyi.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Wir haben es bei der Erstbewertung schon gesehen. Wir haben über alle vier Subgruppen positive Interaktionstests bezogen auf das Alpha von 0,05 Prozent gesehen. Da haben wir gesehen, wenn man jeweils zwei Gruppen zusammenfasst, dass die Effektmodifikation noch einmal wesentlich deutlicher wird. Das Gleiche haben wir jetzt auch gemacht, weil wir die Erstbewertung nicht ignorieren können. Die Ergebnisse, die wir da gesehen haben, sind immer noch da. Wenn man sich diese zusammengefassten Subgruppen ansieht, ist auch die Interaktion immer noch da. Deshalb jetzt zu sagen, es gebe keine Interaktion mehr, stimmt nicht. Das ist einfach nicht wahr.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Mühlenhoff, Replik darauf?

**Herr Dr. Mühlenhoff (AstraZeneca):** Wir möchten noch einmal festhalten: Der Interaktionswert in Bezug auf das Merkmal Ergebnis der Erstlinientherapie liegt in diesem neuen Datenschnitt über 0,05. Somit liegt für das Gesamtüberleben klar keine Effektmodifikation vor. Alle Subgruppen weisen einen Effekt zugunsten von Olaparib auf. Das heißt, die Effekte sind in allen Subgruppen gleichgerichtet. Sowohl die Statistik als auch die klinische Einschätzung, dass es methodische Ungenauigkeiten in der Bildgebung zur sicheren Differenzierung gibt, zeigen uns, dass die Subgruppen nicht klar abgrenzbar sind. Daher sehen wir hier klar einen Zusatznutzen für die Gesamtpopulation.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Mühlenhoff. – Gibt es weitere Fragen oder Anmerkungen? – Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Vielen Dank. – Sie haben recht, Herr Mühlenhoff. Im Unterschied zur ersten Bewertung, als es nur eine knappe Effektrichtungsumkehr zwischen diesen beiden vom IQWiG gebildeten zusammengefassten Subgruppen gab, ist das jetzt nicht mehr der Fall. Allerdings liegen die oberen Konfidenzintervallgrenzen für die beiden Subgruppen, die vom IQWiG zusammengefasst wurden, sehr weit von der 1 entfernt. Die haben einen ganz ähnlichen Effekt, das muss man schon sagen, und es sind jetzt wesentlich mehr Patienten. Sie haben recht, wir haben jetzt keine Effektrichtungsumkehr mehr, sondern einen unterschiedlich ausgeprägten Effekt in den verschiedenen Subgruppen. Das nur dazu.

Ich habe noch eine Frage an die Fachgesellschaften in eine andere Richtung. Im Anwendungsgebiet sind alle HRD-positiven Tumoren umfasst. Es ist nur eine Interessensfrage. Gibt es Hinweise aus Ihrer klinischen Erfahrung, dass es Unterschiede im Ansprechen zwischen denen gibt, die eine BRCA1/2-Mutation haben, und denen, die BRCA1-Wildtyp haben, aber HRD-positiv sind?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Müller. – Herr Wörmann, Sie haben das Wort.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Nein, die haben wir bisher nicht. Das ist eine große Frage für uns, weil die große Frage ist, ob wir damit potenziell auch Kombitherapien oder Intensität steuern könnten. Ich kenne bisher keine Daten. Jetzt bin ich aber vielleicht nicht ganz auf dem neuesten Stand der Gynonkologie vom Januar. Herr Grabowski weiß, ob es etwas Neuerees gibt. Mein Status ist, dass wir bisher keine prädiktiven Informationen haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wörmann. – Herr Grabowski.

**Herr Dr. Grabowski (NOGGO):** Vielen Dank. Klinisch haben wir keine neuen Hinweise. Ich kann mich dem anschließen. Dazu brauchen wir Studiendaten. Klinisch kann man das schwer beurteilen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Müller, ist die Frage beantwortet?

**Frau Dr. Müller:** Ja. Ich habe das vielleicht auch falsch von der ESMO mitgenommen. Ich bin nicht sicher, ob es in dieser Linie eine Post-hoc-Subgruppenanalyse dazu gab, in der sich eine Effektmodifikation gezeigt hätte. Es hat mich nur interessiert, ob Sie das sehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Mühlenhoff von AstraZeneca.

**Herr Dr. Mühlenhoff (AstraZeneca):** Vielleicht kann ich dazu die Daten aus dieser Studie kurz erwähnen. Wir haben auch hier geschaut, und bezüglich des Gesamtüberlebens sehen wir eine Hazard Ratio von 0,61 für die BRCA-mutierten Patienten und von 0,68 für die nicht BRCA-mutierten. Auch beim PFS und PFS 2 sehen wir vergleichbare Hazard Ratios in den beiden Gruppen, also keine signifikanten Unterschiede zwischen diesen beiden Gruppen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Mühlenhoff. – Gibt es weitere Fragen? Das sehe ich nicht. Dann gebe ich Ihnen die Gelegenheit, Herr Mühlenhoff, wenn Sie es wünschen, kurz zusammenzufassen. Dann können wir die Anhörung beenden.

**Herr Dr. Mühlenhoff (AstraZeneca):** Vielen Dank, dass wir die Gelegenheit hatten, die neuen Daten der PAOLA-1-Studie zu diskutieren. Ich glaube, unsere Position ist sehr deutlich geworden. Ich darf mich für die Diskussion bedanken und gebe das Wort zurück an Sie, Herr Professor Hecken.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. Herzlichen Dank an Herrn Wörmann, Herr Grabowski, dass Sie uns als Experten zur Verfügung gestanden haben. Herzlichen Dank an Sie und Ihr Team, Herr Mühlenhoff. Wir werden das zu werten haben, was hier diskutiert worden ist. Damit schließen wir diese Anhörung. Ich bedanke mich bei Ihnen und wünsche einen schönen Resttag. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 10:49 Uhr

## **2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

# **Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

**und**

# **Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**Vorgang: 2019-B-250 Olaparib**

Stand: September 2020

## I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

### Olaparib

[in Kombination mit Bevacizumab zur Erhaltungstherapie des epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms]

#### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	<i>Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“</i> <ul style="list-style-type: none"><li>• Arzneimittel für die Erhaltungstherapie von Patientinnen mit einem Platin-sensitiven Rezidiv wurden nicht berücksichtigt.</li><li>• Arzneimittel mit expliziter Zulassung für die Zweit- bzw. Folgelinientherapie wurden nicht berücksichtigt.</li></ul>
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	Nicht angezeigt.
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Es liegen keine Beschlüsse vor.
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<i>Siehe systematische Literaturrecherche</i>

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Olaparib L01XX46 Lynparza®	<b>Anwendungsgebiet:</b> Lynparza in Kombination mit Bevacizumab wird angewendet für die: Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV) high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben und deren Tumor mit einem positiven Status der homologen Rekombinations-Defizienz (HRD) assoziiert ist. Der Status HRD-positiv ist definiert entweder durch eine BRCA1/2-Mutation und/oder genomische Instabilität.
Bevacizumab L01XC07 Avastin®	Bevacizumab wird in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel zur Primärbehandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem epithelalem Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primärem Peritonealkarzinom in den International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO)-Stadien IIIB, IIIC und IV angewendet. [...]  <u>4.2 Dosierung und Art der Anwendung</u>  Epitheliales Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom und primäres Peritonealkarzinom Primärbehandlung: Avastin wird über bis zu 6 Behandlungszyklen zusätzlich zu Carboplatin und Paclitaxel und in der Folge als Monotherapie bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zu einem maximalen Zeitraum von 15 Monaten oder bis zum Auftreten nicht mehr tolerierbarer Nebenwirkungen, je nachdem was früher eintritt, angewendet. Die empfohlene Avastin Dosis beträgt 15 mg/kg Körpergewicht einmal alle 3 Wochen als intravenöse Infusion.
Olaparib L01XX46 Lynparza®	Lynparza wird angewendet als Monotherapie für die: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV) BRCA1/2-mutierten (in der Keimbahn und/oder somatisch), high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben.</li> </ul> [...]
Carboplatin L01XA02 generisch	CARBO-cell® ist allein oder in Kombination mit anderen antineoplastisch wirksamen Medikamenten bei der Behandlung folgender maligner Geschwülste angezeigt: <ul style="list-style-type: none"> <li>- epitheliale Ovarialkarzinome</li> </ul>

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	- [...]
Cisplatin L01XA01 generisch	Cisplatin Teva® wird angewendet zur Behandlung des: <ul style="list-style-type: none"> <li>- fortgeschrittenen oder metastasierten Ovarialkarzinoms</li> <li>- [...]</li> </ul>
Cyclophosphamid L01AA01 generisch	Cyclophosphamid ist ein Zytostatikum und in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt: <ul style="list-style-type: none"> <li>- fortgeschrittenes Ovarialkarzinom</li> </ul>
Doxorubicin L01DB01 generisch	<ul style="list-style-type: none"> <li>- fortgeschrittenes Ovarialkarzinom</li> <li>- [...]</li> </ul>
Epirubicin L01DB03 generisch	Epirubicin ist für die Behandlung folgender maligner Erkrankungen in Mono- und Kombinationsschemata angezeigt: <ul style="list-style-type: none"> <li>- fortgeschrittenes Ovarialkarzinom</li> <li>- [...]</li> </ul>
Paclitaxel L01CD01 generisch	Ovarialkarzinom Zur First-line Chemotherapie von Eierstockkrebs ist Paclitaxel HAEMATO 6 mg/ml bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Eierstockkrebs oder einem Resttumor (>1 cm) nach vorausgegangener Laparotomie in Kombination mit Cisplatin indiziert.  [...]
Treosulfan L01AB02 Ovastat	Ovastat 1000 (5000) mg ist allein oder in Kombination mit anderen antineoplastisch wirksamen Substanzen angezeigt in der palliativen Therapie epithelialer Ovarialkarzinome der FIGO Stadien II – IV. Eine Therapie mit Treosulfan allein (Monotherapie) ist angezeigt, wenn eine Kontraindikation gegen Cisplatin besteht. In allen anderen Fällen sollte Treosulfan mit Cisplatin kombiniert werden.
Melphalan 01AA03 generisch	Melphalan-ratiopharm® wird in der konventionellen intravenösen Dosierung zur Behandlung des multiplen Myeloms und des Ovarialkarzinoms angewendet. [...] Melphalan-ratiopharm® kann in den oben genannten Anwendungsgebieten allein oder in Kombination mit anderen Zytostatika angewendet werden.

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

## **Abteilung Fachberatung Medizin**

### **Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**Vorgang: 2019-B-250 (Olaparib)**

Auftrag von: Abt. AM  
Bearbeitet von: Abt. FB Med  
Datum: 11. November 2019

## **Inhaltsverzeichnis**

Abkürzungsverzeichnis .....	3
1 Indikation .....	5
2 Systematische Recherche.....	5
3 Ergebnisse.....	6
3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte .....	6
3.2 Cochrane Reviews .....	7
3.3 Systematische Reviews.....	10
3.4 Leitlinien.....	19
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie .....	37
Referenzen .....	39

## Abkürzungsverzeichnis

AOC	Advanced ovarian cancer
AEOC	Advanced epithelial ovarian cancer
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
EOC	Epithelial ovarian cancer
ESMO	European Society for Medical Oncology
ESGO	European Society of Gynaecological Oncology
FIGO	International Federation of Gynecologists and Obstetricians
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HIPEC	Hypertherme intraperitoneale Chemotherapie
HR	Hazard Ratio
ICS	Interval cytoreductive surgery
IDS	Interval debulking surgery
IP	Intra-peritoneal
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NAC	Neoadjuvant chemotherapy
NACT-IDS	Neoadjuvant chemotherapy followed by interval debulking surgery
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OC	Ovarian cancer
OR	Odds Ratio
ORR	Objective response rate
OS	Overall survival
PC	Paclitaxel+carboplatin
PCS	Primary cytoreductive surgery

PLD	pegylated liposomal doxorubicin
PDS	Primary debulking surgery
PFS	Progression free survival
QoL	Quality of life
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SGO	Society of Gynecologic Oncology
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

## 1 Indikation

Anwendungsgebiet:

Lynparza in Kombination mit Bevacizumab wird angewendet für die:

Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV) high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben und deren Tumor mit einem positiven Status der homologen Rekombinations-Defizienz (HRD) assoziiert ist. Der Status HRD-positiv ist definiert entweder durch eine BRCA1/2-Mutation und/oder genomische Instabilität.

Indikation für die Synopse:

Behandlung des fortgeschrittenen Ovarial-, Eileiter- oder primäres Peritonealkarzinoms.

## 2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zu den Indikationen *Ovarialkarzinom*, *Eileiterkarzinom* und *primäres Peritonealkarzinom* durchgeführt. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, G-BA, GIN, NICE, SIGN, TRIP, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien.

Die Erstrecherche wurde am 18.01.2019 durchgeführt, die Folgerecherchen am 02.05.2019 und 16.10.2019. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde für die Folgerecherche übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt. Die letzte Suchstrategie ist am Ende der Synopse detailliert dargestellt.

Die Recherchen ergaben insgesamt 1722 Quellen, die in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Es wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen und nur die Quellen der letzten 5 Jahre berücksichtigt. 17 Quellen wurden in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen.

## **3 Ergebnisse**

### **3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte**

Es konnten relevanten G-BA Beschlüsse/IQWiG-Berichte identifiziert werden.

## 3.2 Cochrane Reviews

---

### Tangjitgamol S et al., 2016 [12].

Interval debulking surgery for advanced epithelial ovarian cancer

#### **Fragestellung**

To assess the effectiveness and complications of interval debulking surgery (IDS) for women with advanced stage epithelial ovarian cancer.

#### **Methodik**

##### Population:

- Women with advanced stage epithelial ovarian cancer who have a confirmed pathological diagnosis from primary surgery which was suboptimal, with residual tumours of more than 1 to 2 cms.

##### Intervention:

- Interval debulking surgery (IDS), defined as secondary surgery which is performed after two to four cycles of neoadjuvant chemotherapy (NAC)

##### Komparator:

- Adjuvant chemotherapy only.

##### Endpunkte:

- OS, PFS, adverse events, QoL

##### Recherche/Suchzeitraum:

- Central, Medline 2015

##### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias

#### **Ergebnisse**

##### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 3 RCTs

##### Charakteristika der Population:

- Median length of follow-up was reported in all three trials: 48 months (Redman 1994), 42 months (Van der Burg 1995), and 47 months (Rose 2004). Although Van der Burg and colleagues from the EORTC presented their long-term follow-up (10 years) as an oral presentation in the European Society of Gynaecological Oncology annual meeting in 2005 (Van der Burg 2005), the data were insufficient to include in our meta-analysis.
- Redman 1994: IDS: after 1 - 4 cycles of induction chemotherapy consisting of IV cisplatin 75 mg/ m<sup>2</sup> + cyclophosphamide 750 mg/m<sup>2</sup> or cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> + doxorubicin 50 mg/m<sup>2</sup> + bleomycin 50 mg/m<sup>2</sup> followed by escalated dose of cyclophosphamide (0.5 g/m<sup>2</sup>-2.5 g/m<sup>2</sup>) up to 5 cycles. Chemotherapy cycles were repeated every 3 weeks.

- Rose 2004: IDS: after 3 cycles of chemotherapy consisting of IV paclitaxel 135 mg/m<sup>2</sup> + cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> every 3 weeks. Three more cycles of the same chemotherapy regimen were given after IDS.
- Van der Burg 1995: IDS: after 3 cycles of induction chemotherapy composing of IV cyclophosphamide 750 mg/m<sup>2</sup> + IV cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> every 3 weeks. Three more cycles of the same chemotherapy regimen were given after IDS.

#### Qualität der Studien:

Van der Burg 1995	Rose 2004	Redman 1994	
+	?	+	Random sequence generation (selection bias)
+	?	+	Allocation concealment (selection bias)
?	?	?	Blinding (performance bias and detection bias)
+	+	+	Incomplete outcome data (attrition bias)
?	?	?	Selective reporting (reporting bias)
?	?	?	Other bias

#### **Studienergebnisse:**

##### OS

- Meta-analysis of two trials (Redman 1994; Van der Burg 1995) assessing 357 women who received surgery from a general surgeon found that IDS with chemotherapy was associated with a statistically significant decrease in the risk of death compared with chemotherapy alone (HR = 0.68, 95% CI 0.53 to 0.87, I<sup>2</sup> = 0%).
- Rose 2004, assessing 424 participants, found no statistically significant difference in the risk of death between IDS with chemotherapy and chemotherapy alone (HR = 0.99, 95% CI 0.79 to 1.24).

##### Quality of life (QoL)

- Only Rose 2004 evaluated QoL, which was subsequently reported by Wenzel 2005. At six months after starting treatment, significantly more women who had only chemotherapy experienced persistent numbness or tingling than those who had IDS (54% versus 38%; P = 0.01). Otherwise, QoL was not significantly different in the two treatment groups at any time point.

##### Adverse events

- Toxic reactions to chemotherapy: Meta-analysis of two trials (Redman 1994; Van der Burg 1995), assessing 357 participants, found no statistically significant difference in the risk of disease progression between IDS with chemotherapy and chemotherapy alone (HR = 1.19, 95% CI 0.53 to 2.66; I<sup>2</sup>: 0%)

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

The heterogeneity of the results in our review precludes any definitive guidance or recommendations for clinical practice. Without strong evidence to support the superiority of interval debulking surgery (IDS) in combination with chemotherapy over conventional primary surgery and chemotherapy, a clinician may remain unconvinced of the benefit of IDS instead of aggressive primary surgery for a woman with advanced ovarian cancer. The choice of extensive primary surgery or upfront chemotherapy followed by IDS must be individualized to each patient. Since we found a benefit of IDS in the subgroup of women whose primary surgery had not been performed under optimal conditions by the oncologic surgeons or without maximum surgical effort, we suggest that IDS may improve patient survival in this setting.

### 3.3 Systematische Reviews

---

#### Qu CP et al., 2017 [8].

Toxicities of different first-line chemotherapy regimens in the treatment of advanced ovarian cancer: a network meta-analysis

#### **Fragestellung**

Ovarian cancer (OC) is the 5th leading cause of cancer-related deaths around the world, and several chemotherapy regimens have been applied in the treatment of OC. We aim to compare toxicities of different chemotherapy regimens in the treatment of advanced ovarian cancer (AOC) using network meta-analysis.

#### **Methodik**

##### Population:

- patients with advanced ovarian cancer (AOC) aged 19 to 84 years

##### Intervention und Komparator:

- paclitaxel+carboplatin (PC), pegylated liposomal doxorubicin (PLD) +Carboplatin, Carboplatin, Gemcitabine +Carboplatin, Paclitaxel, PC+Epirubicin, PC+Topotecan and Docetaxel+Carboplatin

##### Endpunkt:

- anemia, febrile neutropenia, thrombocytopenia, nausea, vomiting, fatigue, and diarrhea

##### Recherche/Suchzeitraum:

- Cochrane Library, PubMed, and EMBASE was performed up to November 2015

##### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias

#### **Ergebnisse**

##### Anzahl eingeschlossener Studien:

Eventually, 13 eligible RCTs,[21–33] published between 2004 and 2015, were included for this network metaanalysis (n= 7841 patients)

### Charakteristika der Population:

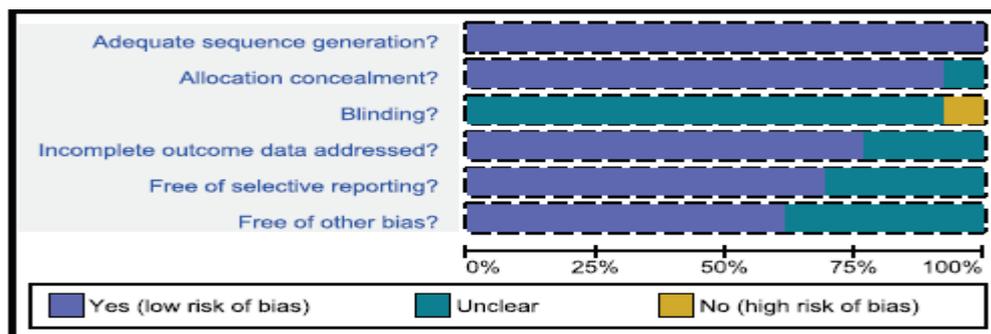
**Table 1**

The baseline characteristics for included studies.

First author	Year	Country	Interventions		Total	Number		Age (y)	
			T1	T2		T1	T2	T1	T2
Mahner et al	2015	Germany	A	B	259	128	131	63 (27–82)	60 (30–80)
Lortholary et al	2012	France	A	E	108	51	57	60 (43–77)	60 (30–80)
Lindemann et al	2012	Norway	A	F	887	442	445	80 (25–80)	57 (28–79)
Gladieff et al	2012	France	A	B	344	183	161	60 (30–80)	60 (24–82)
Gordon et al	2011	USA	A	D	831	414	417	60 (22–86)	60 (22–84)
Pujade-Lauraine et al	2010	France	A	B	973	507	466	61 (27–82)	65 (24–82)
Bolis et al	2010	Italy	A	G	326	170	156	57.4 ± 10.2	58.7 ± 9.4
Alberts et al	2008	USA	B	C	61	31	30	66.9 (43–87)	62.5 (31–80)
Mori et al	2007	Japan	A	H	29	16	13	54.9	57.7
Pfisterer et al	2006	Germany	A	G	1308	650	658	60 (20–81)	60 (20 – 81)
du Bois et al	2006	Germany	A	F	1282	635	647	58 (22–79)	60 (21–79)
Pfisterer et al	2005	Germany	D	C	356	178	178	56.5 (21–81)	58.1 (36–78)
Vasey et al	2004	UK	A	H	1077	538	539	59 (19–84)	59 (21–85)

Abkürzungen: A=paclitaxel+carboplatin, B=peglylated liposomal doxorubicin+carboplatin, C=carboplatin, D=gemcitabine+carboplatin, E=paclitaxel, F=paclitaxel+carboplatin+Epirubicin, G=paclitaxel+carboplatin +topotecan, H=docetaxel+carboplatin, T=treatment.

### Qualität der Studien:



### Studienergebnisse

SUCRA values of 11 treatment modalities under 6 endpoint outcomes.

Treatments	SUCRA values						
	Anaemia	Febrile neutropenia	Thrombocytopenia	Nausea	Diarrhea	Vomiting	Fatigue
A	0.621	0.554	0.649	0.660	0.646	0.595	0.579
B	0.409	0.639	0.356	0.381	0.846	<b>0.300</b>	0.687
C	0.761	0.691	0.799	0.957	NA	0.405	0.520
D	<b>0.220</b>	<b>0.170</b>	<b>0.196</b>	0.604	NA	0.605	<b>0.383</b>
E	0.924	0.784	0.834	NA	NA	0.615	0.623
F	NA	0.276	NA	<b>0.231</b>	0.488	0.509	NA
G	0.349	0.880	0.471	0.767	0.730	0.743	0.621
H	0.770	NA	0.696	0.380	<b>0.292</b>	0.711	0.586

Abkürzungen: A=paclitaxel+carboplatin, B=peglylated liposomal doxorubicin+carboplatin, C=carboplatin, D=gemcitabine+carboplatin, E=paclitaxel, F=paclitaxel+carboplatin+Epirubicin, G=paclitaxel+carboplatin +topotecan, H=docetaxel+carboplatin, T=treatment.

- Pairwise meta-analysis and network meta-analysis results showed that the toxicity of PC chemotherapy regimen was lower than that of the other 7 chemotherapy regimens.

- Generally, the incidence hematologic toxicity of gemcitabine+carboplatin regimen was highest for AOC patients, and PC+epirubicin, PLD+carboplatin, and docetaxel+carboplatin regimens had higher incidence of non-hematologic toxicity for AOC patients.
  - The lowest SUCRA value of the incidence of fatigue (38.3%), anemia (22.0%), febrile neutropenia (17.0%), and thrombocytopenia (19.6%) was gemcitabine+carboplatin chemotherapy regimen. Besides, the PC+epirubicin chemotherapy regimen achieved the lowest SUCRA value of the incidence of nausea (23.1%). However, the PLD+carboplatin regimen showed lower SUCRA value of vomiting (30.0%) and the docetaxel+carboplatin regimen had lower SUCRA value of diarrhea (29.2%) than other regimens.
  - Generally, the incidence of hematologic toxicity of gemcitabine+carboplatin regimen was highest for AOC patients, and PC+epirubicin, PLD+carboplatin and docetaxel+carboplatin regimens had higher incidence of nonhematologic toxicity for AOC patients.

[22] Lortholary A, Largillier R, Weber B, et al. Weekly paclitaxel as a single agent or in combination with carboplatin or weekly topotecan in patients with resistant ovarian cancer: the CARTAXHY randomized phase II trial from Groupe d'Investigateurs Nationaux pour l'Etude des Cancers Ovariens (GINECO). *Ann Oncol* 2012;23:346–52.

[23] Lindemann K, Christensen RD, Vergote I, et al. First-line treatment of advanced ovarian cancer with paclitaxel/carboplatin with or without epirubicin (TEC versus TC)—a gynecologic cancer intergroup study of the NSGO, EORTC GCG and NCIC CTG. *Ann Oncol* 2012;23:2613–9.

[24] DiarrheaGladiëff L, Ferrero A, De Rauglaudre G, et al. Carboplatin and pegylated liposomal doxorubicin versus carboplatin and paclitaxel in partially platinum-sensitive ovarian cancer patients: results from a subset analysis of the CALYPSO phase III trial. *Ann Oncol* 2012;23:1185–9.

[25] Gordon AN, Teneriello M, Janicek MF, et al. Phase III trial of induction gemcitabine or paclitaxel plus carboplatin followed by paclitaxel consolidation in ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2011;123:479–85.

[26] Pujade-Lauraine E, Wagner U, Aavall-Lundqvist E, et al. Pegylated liposomal Doxorubicin and Carboplatin compared with Paclitaxel and Carboplatin for patients with platinum-sensitive ovarian cancer in late relapse. *J Clin Oncol* 2010;28:3323–9.

[27] Bolis G, Scarfone G, Raspagliesi F, et al. Paclitaxel/carboplatin versus topotecan/paclitaxel/carboplatin in patients with FIGO suboptimally resected stage III–IV epithelial ovarian cancer a multicenter, randomized study. *Eur J Cancer* 2010;46:2905–12.

[28] Alberts DS, Liu PY, Wilczynski SP, et al. Randomized trial of pegylated liposomal doxorubicin (PLD) plus carboplatin versus carboplatin in platinum-sensitive (PS) patients with recurrent epithelial ovarian or peritoneal carcinoma after failure of initial platinum-based chemotherapy (Southwest Oncology Group Protocol S0200). *Gynecol Oncol* 2008;108:90–4.

[29] Mori T, Hosokawa K, Kinoshita Y, et al. A pilot study of docetaxel carboplatin versus paclitaxel-carboplatin in Japanese patients with epithelial ovarian cancer. *Int J Clin Oncol* 2007;12:205–11.

[30] Pfisterer J, Weber B, Reuss A, et al. Randomized phase III trial of topotecan following carboplatin and paclitaxel in first-line treatment of advanced ovarian cancer: a gynecologic cancer intergroup trial of the AGO-OVAR and GINECO. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:1036–45.

[31] du Bois A, Weber B, Rochon J, et al. Addition of epirubicin as a third drug to carboplatin-paclitaxel in first-line treatment of advanced ovarian cancer: a prospectively randomized gynecologic cancer intergroup trial by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group and the Groupe d'Investigateurs Nationaux pour l'Etude des Cancers Ovariens. *J Clin Oncol* 2006;24:1127–35.

[32] Pfisterer J, Vergote I, Du Bois A, et al. Combination therapy with gemcitabine and carboplatin in recurrent ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15(suppl 1):36–41.

[33] Vasey PA, Jayson GC, Gordon A, et al. Phase III randomized trial of docetaxel-carboplatin versus paclitaxel-carboplatin as first-line chemotherapy for ovarian carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2004;96: 1682–91.

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

In conclusion, this study clearly demonstrated that the PLD+ carboplatin chemotherapy regimen exerts the highest toxic effects in hematologic on patients with AOC, and it is clinically significant for the future clinical medication and therapy development.

---

Zeng LJ et al., 2016 [17]. + Yang L et al., 2017 [16] + Qin M et al., 2018 [7].

### **Fragestellung**

We aimed to systematically evaluate the influence of neoadjuvant chemotherapy (NAC) on survival and complete cytoreduction after debulking surgery in advanced epithelial ovarian cancer (AEOC) patients.

### **Methodik**

#### Population:

subjects were patients whose pathological diagnosis was AEOC, with FIGO stage IIB-IV

#### Intervention + Komparator:

interventions were platinum-based NAC followed by IDS and chemotherapy OR PDS followed by NAC then IDS followed by chemotherapy, compared with PDS followed by platinum-based chemotherapy

#### Endpunkt:

overall survival (OS), progression-free survival (PFS), no residual disease, residual disease  $\leq 1$  cm, and optimal cytoreduction rate. The definition of optimal cytoreductive surgery is residual tumor diameter  $\leq 1$  cm or no residual disease after debulking surgery.

#### Recherche/Suchzeitraum:

PubMed, Embase, and the Cochrane Central Register of Controlled Trials databases were comprehensively and systematically searched from inception to February 25, 2016 without language restrictions.

#### Qualitätsbewertung der Studien:

Cochrane Collaboration's risk of bias tool

#### Heterogenitätsmaß:

$I^2$  (When  $I^2 \leq 25\%$ , fixed effects model was presented)

### **Ergebnisse**

#### Anzahl eingeschlossener Studien:

- only 4 RCTs containing 1922 patients were included in the meta-analysis process<sup>1,2,4,5</sup>

### Charakteristika der Population:

	Sample Size (Exp/Con)	Age (yr) <sup>a</sup>		Follow-up Time	FIGO Stage N (%)		Histopathologic Type, (Exp/Con)	Histologic Grade		Intervention	
		Exp	Con		Exp	Con		Exp	Con	Exp	Con
Kehoe <i>et al.</i> <sup>1</sup>	276/274	66	65		III:	III:	Serous 185/219	G1:13	G1:12	NAC × 3 cycles + IDS + Chemotherapy × 3cycles	PDS + chemotherapy × 6cycles
		(26-87)	(34-88)		206 (75.2%)	206 (74.5%)	Mucous 4/2	G2:43	G2:27		
					IV:	IV:	Clear cell 13/4	G3:165	G3:149		
					68 (24.8%)	70 (25.5%)	Endometrioid 5/11				
							Mixed 0/2				
						Unclassified 3/12					
Vergote <i>et al.</i> <sup>2</sup>	336/334	62	63		IIIC:	IIIC:	Serous 194/220	G1:14	G1:10	NAC × 3 cycles + IDS + Chemotherapy × 3cycles	PDS + chemotherapy × 6cycles
		(25-86)	(33-81)		253 (75.7%)	257 (76.5%)	Mucous 11/8	G2:57	G2:41		
					IV:	IV:	Clear cell 4/6	G3:145	G3:130		
					81 (24.3%)	77 (22.9%)	Endometrioid 5/11	Gx:120	Gx:153		
					other:	other:	Undifferentiated 90/69				
		0	2 (0.6%)	Mixed 0/9							
						Other/Unkown 30/19					
Rose <i>et al.</i> <sup>4</sup>	208/216	57	58.1		III:	III:	Serous 165/159	G1:21	G1:19	PDS + NAC × 3 cycles + IDS + chemotherapy × 3cycles	PDS + chemotherapy × 6cycles
		(27.0-81.6)	(25.4- 81.6)		200 (92.6%)	200 (96.2%)	Mucous 1/2	G2:82	G2:85		
					IV:	IV:	Clear cell 4/3	G3:105	G3:112		
					16 (7.4%)	8 (3.8%)	Endometrioid 17/11				
							Mixed 20/17				
						Undifferentiated/ Other 5/8					
						Unspecified 4/8					
Van Der Burg <i>et al.</i> <sup>5</sup>	138/140	59	59		IIb:	IIb:	Serous 59/56	G1:9	G1:8	PDS + NAC × 3 cycles + IDS + chemotherapy × 3cycles	PDS + chemotherapy × 6cycles
		(32-74)	(32-74)		4 (4.1%)	4 (4.0%)	Mucous 8/4	G2:32	G2:27		
					III:	III:	Clear cell 1/4	G3:54	G3:61		
					71 (72.5%)	75 (75.0%)	Endometrioid 7/10	Gx:5	Gx:4		
					IV:	IV:	Mixed 0/0				
				23 (23.4%)	21 (21.0%)	Unclassified 25/26					

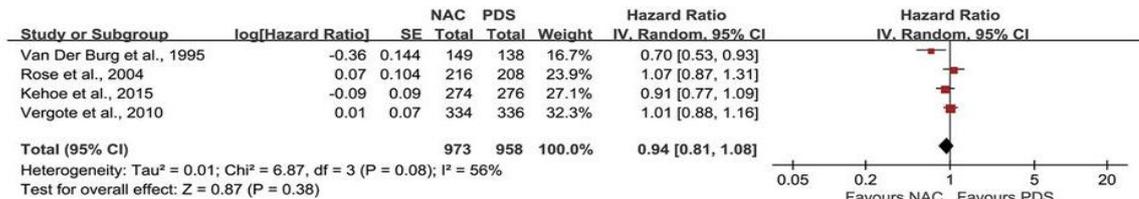
### Qualität der Studien:

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Kehoe 2015	+	+	+	+	+	+	+
Rose 2004	?	?	+	+	+	+	+
Vander Burg 1995	+	+	+	+	+	+	+
Vergote 2010	+	+	+	+	+	+	+

## Studienergebnisse:

### Overall survival

From: [Neoadjuvant chemotherapy for Patients with advanced epithelial ovarian cancer: A Meta-Analysis](#)

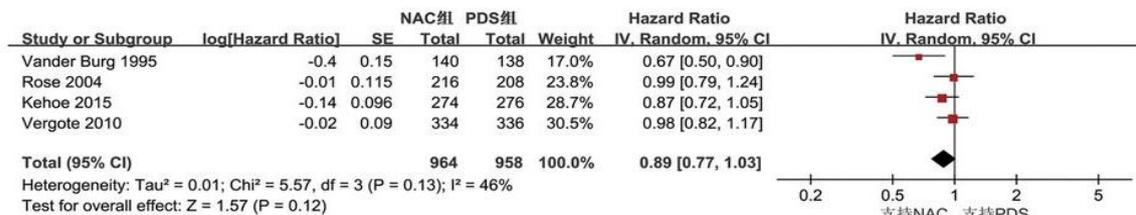


NAC, neoadjuvant chemotherapy followed by interval debulking surgery; PDS, primary cytoreductive surgery followed by systemic chemotherapy.

- From the sensitivity analysis, we found that Van der Burg et al.5 probably contributed to the heterogeneity. After excluding this study, the result suggested that OS of AEOC patients was still similar between NAC and PDS (HR 0.99, 95%CI: 0.90–1.09, P = 0.90), with low heterogeneity (I<sup>2</sup> = 0%).

### Progression-free survival.

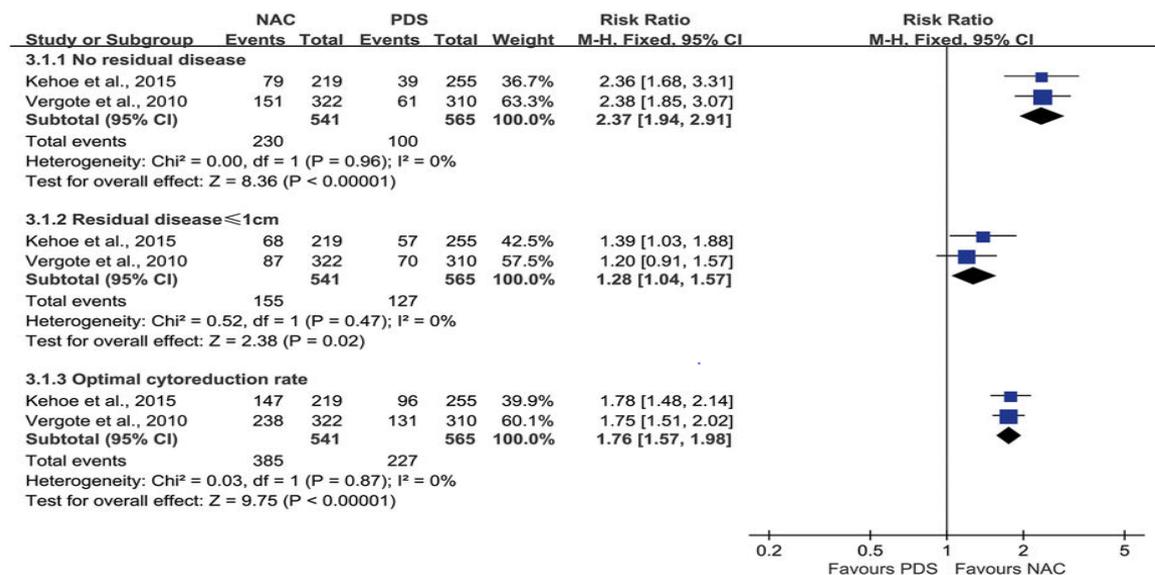
From: [Neoadjuvant chemotherapy for Patients with advanced epithelial ovarian cancer: A Meta-Analysis](#)



NAC, neoadjuvant chemotherapy followed by interval debulking surgery; PDS, primary cytoreductive surgery followed by systemic chemotherapy.

### Extent of surgical debulking

From: [Neoadjuvant chemotherapy for Patients with advanced epithelial ovarian cancer: A Meta-Analysis](#)



1. Kehoe, S. et al. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an openlabel, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet*. 386, 249–257 (2015).
2. Vergote, I. et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N. Engl. J. Med.* 363, 943–953 (2010).
4. Rose, P. G. et al. Secondary surgical cytoreduction for advanced ovarian carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 351, 2489–2497 (2004).
5. van der Burg, M. E. et al. The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. Gynecological Cancer Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *N Engl. J. Med.* 332, 629–634 (1995).

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

In summary, NAC is a reasonable treatment option for FIGO stage III and IV epithelial ovarian cancer patients with non-inferior survival compared with PDS. Furthermore emerging evidences suggests that NAC may be associated with improved QoL compared to PDS. Maximum surgical efforts and improvement of competent surgical skills are necessary, regardless of whether NAC is performed.

---

**Wu S et al., 2017 [15], + Ruan G et al., 2018 [9]. + Li J et al., 2015 [4], Li X et al., 2016 [5], Miao H et al., 2017 [6], Staropoli N et al., 2016 [11], Wang H et al., 2018 [13].**

Bevacizumab combined with chemotherapy for ovarian cancer: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials

### **Fragestellung**

This meta-analysis was updated with results from a new trial and final data to reassess the efficacy and safety of bevacizumab combined with chemotherapy in ovarian cancer (OC).

### **Methodik**

#### Population:

- women with ovarian cancer

#### Intervention:

- chemotherapy plus bevacizumab

#### Komparator:

- chemotherapy alone

#### Endpunkte:

- efficacy and safety

#### Recherche/Suchzeitraum:

- May 2016: PubMed, EMBASE, Web of Science and Central

#### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's Risk of Bias tool

## Ergebnisse

### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 5 RCTs (N=4994 Patienten)

### Charakteristika der Population:

- 3 Studien zu Recurrent und **2 Studien zu First-Line**
- Relevant im vorliegenden AWG = Studie GOG-0218 (Robert A. Burger et al. 2011) und ICON7 (Timothy J. Perren et al. 2011)

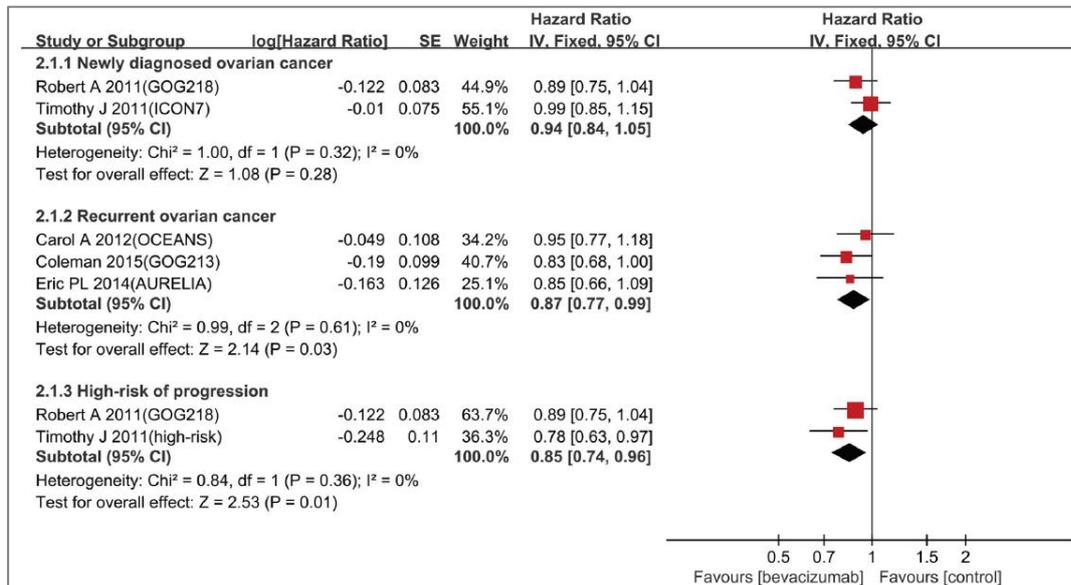
References	Arms	Sample Size	Patient Characteristic	Primary Endpoint	PFS			OS			ORR (%)
					Median (months)	HR	HR, 95% CI	Median (months)	HR	HR, 95% CI	
GOG218	TC+PL	625	Newly diagnosed	PFS	10.3	0.770	0.681-0.870	39.3	0.885	0.750-1.040	NR
	TC+Bev+Bev(m)	623			14.1			39.7			NR
ICON7	TC	764	Newly diagnosed	PFS	17.5	0.930	0.830-1.050	58.6	0.990	0.850-1.140	48.0
	TC+Bev+Bev(m)	764			19.9			58.0			67.0

### Qualität der Studien:

Study	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Timothy J. 2011 (ICON7)	+	+	+	+	+	+	+
Robert A. 2011 (GOG218)	+	+	+	+	+	+	+
Eric PL 2014 (AURELIA)	+	+	+	+	+	+	+
Coleman 2015 (GOG219)	+	+	+	+	+	+	+
Carel A. 2012 (OCEANS)	+	+	+	+	+	+	+

### Studienergebnisse:

## Overall Survival



## PFS

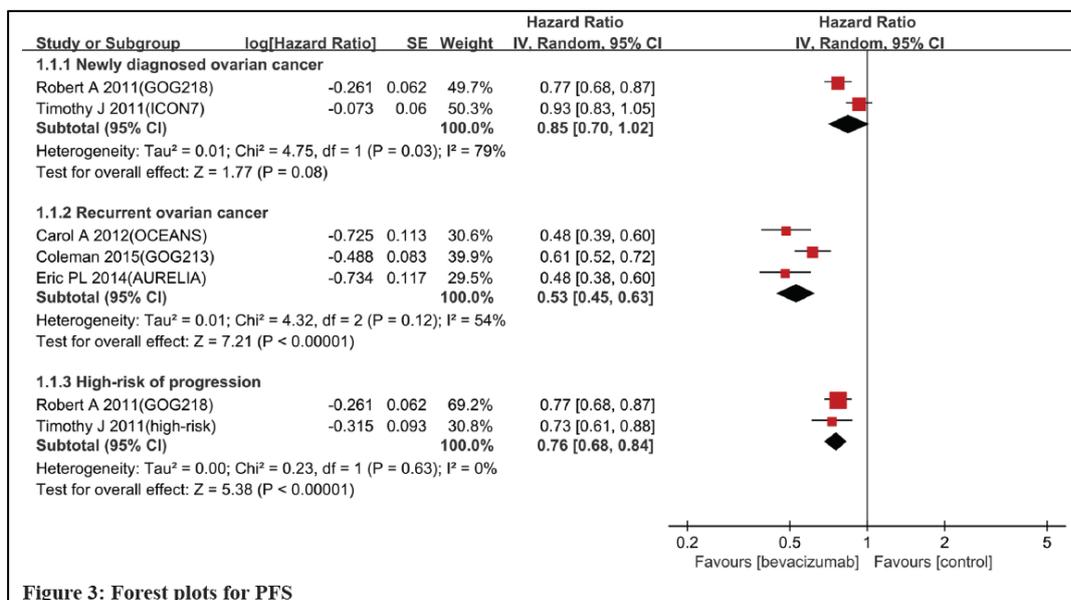


Figure 3: Forest plots for PFS

## Anmerkung/Fazit der Autoren

In newly diagnosed ovarian cancer, the overall population had no statistical survival benefit according to the two trials, ICON7 and GOG-218. Remarkably, in patients with a high risk of progression, the evidence implies that bevacizumab confers a survival benefit. The addition of bevacizumab to first-line treatment in ovarian cancer would be a good option for patients with poor prognoses, such as stage III or IV patients after debulking surgery. However, the survival benefit of bevacizumab in high-risk patients was concluded from subgroup analysis.

### 3.4 Leitlinien

#### **Leitlinienprogramm Onkologie, 2019 [2,3].**

DGGG, DKG, Deutsche Krebshilfe, AWMF

S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Version 3.0 – Januar 2019, AWMF-Registernummer: 032-035OL

#### **Leitlinienorganisation/Fragestellung**

Die Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren“ ist ein evidenz- und konsensusbasiertes Instrument zur Versorgung der Patientinnen mit Borderlinetumoren und bösartigen Tumoren der Eierstöcke, der Tuben und des Peritoneums einschließlich der Keimstrang-Stroma- und Keimzelltumoren.

#### **Methodik**

##### Grundlage der Leitlinie

- Interdisziplinäre LL-Entwicklungsgruppe
- Interessenskonflikte dargelegt und Umgang beschrieben
- Strukturierte Konsensfindung
- Gültigkeit der Leitlinie: ca. 3 Jahre

##### Recherche/Suchzeitraum:

- Recherche für Version 2.1. Aktualisierungsrecherchen von 1.3.2016 – 30.06.2017; auf RCT beschränkt; Version 2.: Recherche von Primärstudien bis 03.2016; Version 1: Leitlinienadaptionen und syst. Literaturrecherche bis 2010

##### Änderungen bzw. Neuerungen in der Version 2.1.

- Die Aktualisierung der Leitlinie zwischen 2017 und 2018 führten zu einigen relevanten Änderungen. Neue Studienergebnisse führten in den Bereichen Vorläuferformen des Ovarialkarzinoms, genetische Beratung, molekularpathologische Marker, Kombinations-Chemotherapieregime, HIPEC, Einsatz von PARP-Inhibitoren und Keimstrang-Stromatumoren zu geänderten oder neuen Empfehlungen.

##### LoE

<b>Grad</b>	<b>Beschreibung</b>
<b>1++</b>	Qualitativ hochwertige Metaanalysen, systematische Übersichten von RCTs oder RCTs mit sehr geringem Risiko systematischer Fehler (Bias)
<b>1+</b>	Gut durchgeführte Metaanalysen, systematische Übersichten von RCTs oder RCTs mit geringem Risiko systematischer Fehler (Bias)
<b>1-</b>	Metaanalysen, systematische Übersichten von RCTs oder RCTs mit hohem Risiko systematischer Fehler (Bias)
<b>2++</b>	Qualitativ hochwertige systematische Übersichten von Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien oder Qualitativ hochwertige Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien mit sehr niedrigem Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und hoher Wahrscheinlichkeit, dass die Beziehung ursächlich ist

<b>2+</b>	Gut durchgeführte Fall-Kontroll-Studien oder Kohortenstudien mit niedrigem Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und moderater Wahrscheinlichkeit, dass die Beziehung ursächlich ist
<b>2-</b>	Fall-Kontroll-Studien oder Kohortenstudien mit einem hohen Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und signifikantem Risiko, dass die Beziehung nicht ursächlich ist
<b>3</b>	Nicht analytische Studien, z. B. Fallberichte, Fallserien
<b>4</b>	Expertenmeinung

### GoR

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
<b>A</b>	Starke Empfehlung	soll
<b>B</b>	Empfehlung	sollte
<b>0</b>	Empfehlung offen	kann

## Empfehlungen

### 7.3.4. OP-Zeitpunkt und präoperative Chemotherapie

<b>7.11.</b>	<b>Evidenzbasiertes Statement</b>	<b>geprüft 2018</b>
Level of Evidence <b>1+</b>	Es gibt keinen Vorteil für eine primäre Chemotherapie gefolgt von einer Intervalloperation.	
	<u>Leitlinien:</u> SIGN [4] <u>Primärstudien:</u> [314-319]	

<b>7.12.</b>	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>	<b>geprüft 2018</b>
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Als Therapiefolge soll die Primäroperation gefolgt von einer Chemotherapie durchgeführt werden.	
Level of Evidence <b>1+</b>	<u>Leitlinien:</u> SIGN [4] <u>Primärstudien:</u> [314-319]	

Die Frage des optimalen Operationszeitpunktes beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom wird seit vielen Jahren kontrovers diskutiert. Auf Basis von 3 großen und einer kleineren, randomisierten Phase-III-Studie lässt sich mittlerweile eine klare Empfehlung für die primäre Debulking-Operation und gegen eine neoadjuvante Chemotherapie gefolgt von Intervall-OP und postoperativer Chemotherapie aussprechen [314, 316-318].

314. Vergote, I., et al., Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. N Engl J Med, 2010. 363(10): p. 943-53.

316. van der Burg, M.E., et al., The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. Gynecological Cancer Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. N Engl J Med, 1995. 332(10): p. 629-34.

317. Rose PG, et al., A phase III randomized study of interval secondary cytoreduction in patients with advanced stage ovarian carcinoma with suboptimal residual disease: a Gynecologic Oncology Group study. American Society of Clinical Oncology, 2002.

318. Redman, C.W., et al., Intervention debulking surgery in advanced epithelial ovarian cancer. Br J Obstet Gynaecol, 1994. 101(2): p. 142-6. Systemische Primärtherapie des fortgeschrittenes Ovarialkarzinoms

<b>8.5.</b>	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>	<b>geprüft 2018</b>
<b>Empfehlungsgrad A</b>	Die First-line-Chemotherapie für Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom (IIB-IV) soll aus Carboplatin AUC 5 und Paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> über 3 h i.v. für insgesamt 6 Zyklen alle 3 Wochen bestehen.	
<b>Level of Evidence 1++</b>	<u>Leitlinien:</u> NICE 2011 [365], NHS TA91 [366], SIGN 135 [367] <u>Primärstudien:</u> [368-379]	

<b>8.6.</b>	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>	<b>geprüft 2018</b>
<b>Empfehlungsgrad 0</b>	Beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom (IIB-IV) kann eine zusätzliche Behandlung mit Bevacizumab erwogen werden.	
<b>Level of Evidence 1+</b>	<u>Primärstudien:</u> [380-382]	

Die derzeitige Standard-Chemotherapie beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom besteht aus 6 Zyklen Carboplatin (AUC 5)/ Paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup> über 3 h i.v.) im Anschluss an die Operation.

Die Kombination aus beiden Substanzen ist nach dem Ergebnis einer Metaanalyse der hierzu vorhandenen Studien der taxanfreien Platintherapie hinsichtlich progressionsfreiem Überleben und Gesamtüberleben überlegen [367]. In einer prospektiv randomisierten Multicenterstudie konnte bei unterschiedlichem Toxizitätsprofil ein Vorteil von Docetaxel gegenüber Paclitaxel beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom nicht nachgewiesen werden (negative Studie, da sie darauf ausgelegt war, einen Vorteil von Carboplatin/Docetaxel gegenüber Carboplatin/Paclitaxel zu zeigen) [374]. Die Rate an Hämatoxizität war unter Docetaxel, das Auftreten sensorischer Neurotoxizität unter Paclitaxel erhöht. Carboplatin ist Substanz der Wahl beim Ovarialkarzinom aufgrund der Äquieffektivität zu Cisplatin und der im Vergleich zu Cisplatin besseren Verträglichkeit in Hinblick auf Nausea, Emesis und Neurotoxizität und überlegene Lebensqualität [369].

#### Bevacizumab

Die Gabe von Bevacizumab parallel zur Chemotherapie und als Erhaltungstherapie für insgesamt 12 bzw. 15 Monate konnte in 2 Phase-III-Studien das progressionsfreie Überleben signifikant verlängern [371, 372]. Das Gesamtüberleben war lediglich in Subgruppen signifikant verbessert (hohe Tumorlast, Stadium IV oder high-grad-seröser Subtyp), eine Verschlechterung der Lebensqualität war gering aber signifikant [373, 375, 376].

#### Intraperitoneale Chemotherapie

Zur intraperitonealen Chemotherapie zeigen 4 von 7 randomisierten Phase-III-Studien keinen signifikanten Vorteil. In 2 der 3 größeren Phase-III-Studien der GOG, Protokoll 104 und 172, wurde ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil durch die intraperitoneale Chemotherapie nachgewiesen, in der GOG 114 ein signifikanter Vorteil im progressionsfreien Überleben, aber nicht im Gesamtüberleben [380]. In der zuletzt publizierten GOG-172-Studie wurde Cisplatin/Paclitaxel i.v. mit Paclitaxel i.v. gefolgt von Cisplatin i.p. am Tag 2 und Paclitaxel i.p. am Tag 8 verglichen. Das Hauptproblem der i.p. Therapie war in der GOG-172-Studie die ausgeprägte Toxizität. Nur 42 % der Patientinnen erhielten die i.p. Therapie wie geplant, 8 % erhielten keine i.p. Therapie und 34 % nur 1–2 Zyklen. Eine aktuell vorgestellte Studie (GOG 252), die intraperitoneale Therapien mit einer intravenösen Therapie verglich zeigte keinen Vorteil durch Wahl eines intraperitonealen Applikationsweges. Zur hyperthermen intraperitonealen Chemotherapie (HIPEC) gibt es derzeit nur Daten aus Phase-II-Studien, in denen heterogene Therapieregime in kleinen Patientinnenkollektiven untersucht wurden. Daher sollten gegenwärtig i.p. Chemotherapie sowie HIPEC/PIPAC nicht außerhalb kontrollierter klinischer Studien eingesetzt werden.

356. NICE. NICE Clinical Guideline 122. The Recognition and Initial Management of Ovarian Cancer. 2011 [cited 2012 September 7]; Available from: <http://guidance.nice.org.uk/CG122>.

357. NHS National Institute for Health and Clinical Excellence. Technology Appraisal Guidance 91 Paclitaxel, pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride and topotecan for second-line or subsequent treatment of advanced ovarian cancer. 2005 [cited 2012 September 7]; Available from: <http://www.nice.org.uk/TA091>.

358. Scottish Intercollegiate Guidelines Network, SIGN #135: Management of epithelial ovarian cancer. Vol. 135. 2013, Edinburgh: Scottish Intercollegiate Guidelines Network,.

359. ICON2: randomised trial of single-agent carboplatin against three-drug combination of CAP (cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin) in women with ovarian cancer. ICON Collaborators. International Collaborative Ovarian Neoplasm Study. Lancet, 1998. 352(9140): p. 1571-6.

360. Paclitaxel plus carboplatin versus standard chemotherapy with either single-agent carboplatin or cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in women with ovarian cancer: the ICON3 randomised trial. Lancet, 2002. 360(9332): p. 505-15.

361. McGuire, W.P., et al., Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *N Engl J Med*, 1996. 334(1): p. 1-6.
362. Muggia, F.M., et al., Phase III randomized study of cisplatin versus paclitaxel versus cisplatin and paclitaxel in patients with suboptimal stage III or IV ovarian cancer: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol*, 2000. 18(1): p. 106-15.
363. Neijt, J.P., et al., Exploratory phase III study of paclitaxel and cisplatin versus paclitaxel and carboplatin in advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol*, 2000. 18(17): p. 3084-92.
364. Piccart, M.J., et al., Randomized intergroup trial of cisplatin-paclitaxel versus cisplatin-cyclophosphamide in women with advanced epithelial ovarian cancer: three-year results. *J Natl Cancer Inst*, 2000. 92(9): p. 699-708.
365. West, R.J. and S.F. Zweig, Meta-analysis of chemotherapy regimens for ovarian carcinoma: a reassessment of cisplatin, cyclophosphamide and doxorubicin versus cisplatin and cyclophosphamide. *Eur J Gynaecol Oncol*, 1997. 18(5): p. 343-8.
366. Ozols, R.F., Chemotherapy for ovarian cancer. *Semin Oncol*, 1999. 26(6 Suppl 18): p. 34-40.
367. du Bois, A., J.P. Neijt, and J.T. Thigpen, First line chemotherapy with carboplatin plus paclitaxel in advanced ovarian cancer--a new standard of care? *Ann Oncol*, 1999. 10 Suppl 1: p. 35-41.
368. Aabo, K., et al., Chemotherapy in advanced ovarian cancer: four systematic meta-analyses of individual patient data from 37 randomized trials. *Advanced Ovarian Cancer Trialists' Group. Br J Cancer*, 1998. 78(11): p. 1479-87.
369. du Bois, A., et al., A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, 2003. 95(17): p. 1320-1329.
370. Ozols, R.F., et al., Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol*, 2003. 21(17): p. 3194-200.
371. Burger, R.A., et al., Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med*, 2011. 365(26): p. 2473-83.
372. Perren, T.J., et al., A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med*, 2011. 365(26): p. 2484-96.
373. Oza, A.M., et al., Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): overall survival results of a phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol*, 2015. 16(8): p. 928-36.

### 8.3.Einsatz von HIPEC

8.7.	Evidenzbasiertes Statement	neu 2018
Level of Evidence <b>1+</b>	Bisher liegen keine überzeugenden Daten vor, die den Einsatz von HIPEC bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom rechtfertigen.	
	<u>Primärstudien: [1]</u>	

Die Ergebnisse der ersten Phase-III-Studie zur hyperthermen intraperitonealen Chemotherapie (HIPEC) wurden 2018 vollpubliziert [1]. Hier wurde HIPEC in einer speziellen therapeutischen Situation, nämlich nach vorangegangener neoadjuvanter Chemotherapie (NAC) wegen initial als nicht operabel eingestufte Tumorerkrankung untersucht. 245 Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom FIGO III nach NAC mit mindestens stabiler Erkrankung nach 3 Zyklen Carboplatin/Paclitaxel wurden randomisiert. Im Rahmen der Intervalloperation wurde dann entweder eine HIPEC mit Cisplatin 100mg/m<sup>2</sup> oder keine HIPEC gegeben. Anschließend wurden postoperativ weitere 3 Zyklen Carboplatin/Paclitaxel intravenös gegeben. Primäres Studienziel war das rückfallfreie Überleben (RFS). Hierfür fand sich in der ITT-Analyse für die HIPEC Gruppe eine signifikante Verbesserung (HR 0.66, 95 % CI 0.50-0.87, p= 0.003). Das mediane RFS war 10.7 Monate im Standardarm vs. 14.2 Monate im HIPEC-Arm. Das mediane Gesamtüberleben war 33.9 Monate im Standardarm vs. 45.7 Monate im HIPEC-Arm. Grad 3/4 unerwünschte Ereignisse waren mit 27 % (HIPEC) vs 25 % (Standard) nicht unterschiedlich.

Die Studie wirft erhebliche Fragen auf und sorgt für Diskussionen [1, 390, 391]. Es gibt Probleme bei der Selektion der Patientinnen, so sind zunächst einmal keine Kriterien für als „inoperabel“ eingestufte Patientinnen definiert worden. Diese erfolgte entweder nach Einschätzung des Behandlers (90 %) oder erfolgloser OP (10 %). Dann wurde an nicht näher definierten Behandlungszentren die NAC begonnen, im Anschluss in einem der 8 Studienzentren beurteilt ob die Intervall-OP „erfolgsversprechend“ im Sinne von „optimal Debulking <1cm“ sein würde, dann erfolgte die „Registrierung“ in die Studie und intra-operativ die Randomisation. Auch bei der Auswahl der Zentren und Operateure gibt es Unklarheiten. So erfolgte die Auswahl der Zentren nach dem Vorhandensein einer HIPEC-Maschine, über die (chirurgische) Qualifikation der Operateure ist nichts berichtet. Die 245 Pat wurden in 9 Jahren rekrutiert, d.h. also 27 pro Jahr. Verteilt auf die 8 Zentren bedeutet dies 3 Pat./Zentrum/Jahr. Da das Netherlands Cancer Institute fast die Hälfte der Pat. (105) eingeschlossen hat, ist die Verzerrung vermutlich noch höher. Es findet sich „nur“ in 70 % eine Komplettresektion bei Intervalldebulking. Die Darmresektionsrate ist angemessen, aber die Rate an Stomaanlagen mit 72 % im HIPEC Arm sehr hoch. Auch die Datenqualität insgesamt wirft Fragen auf: Nur 20 % Alopezierate bei 6 Zyklen Carboplatin/Paclitaxel ist zumindest ungewöhnlich. Es werden keine Lebensqualitätsdaten berichtet, auch die chirurgischen Komplikationsraten sind nicht berichtet. Auch von statistischer Seite gibt es kritische Aspekte: Eigentlich sollte die Randomisation intraoperativ erfolgen, was zur Vermeidung von Verzerrungen sinnvoll ist. In 2 von 8 Zentren wurde diese aber aus logistischen Gründen, um keinen teuren HIPEC Techniker vergeblich vorzuhalten, präoperativ vorgenommen. Damit kann eine Beeinflussung der Intention des Operateurs nicht ausgeschlossen werden. Auch die Fallzahl ist relativ klein, die Differenz im Überleben zwischen den beiden Behandlungsarmen beruht auf 15 Ereignissen. Es gibt keine Stratifikation für wichtige prognostische Faktoren, sei es das Substadium, den BRCA-Mutationsstatus oder den histologischen Typ, was weitere Verzerrungen mit sich bringen kann.

Aufgrund dieser Fragen und möglicher Verzerrungen können die Ergebnisse nicht dazu beitragen, HIPEC als neuen Standard zu definieren. Hier müssen die Ergebnisse weiterer Studien, die bereits durchgeführt worden sind, abgewartet werden.

1. van Driel, W.J., et al., Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Ovarian Cancer. N Engl J Med, 2018. 378(3): p. 230-240.
390. Vergote, I., L. Chiva, and A. du Bois, Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Ovarian Cancer. N Engl J Med, 2018. 378(14): p. 1362-3.
391. Fotopoulou, C., et al., HIPEC: HOPE or HYPE in the fight against advanced ovarian cancer? Ann Oncol, 2018. 29(8): p. 1610-1613.

## Erhaltungs-/Konsolidierungstherapien

8.9.	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Erhaltungs-/Konsolidierungstherapien nach Abschluss der Primärtherapie sollen <b>nicht durchgeführt werden*</b> . *Für die Wirksamkeit einer Konsolidierungs- oder Erhaltungstherapie im Hinblick auf PFS liegen nur Daten für Antiangiogenetische Therapien vor (siehe 8.6.)	
Level of Evidence <b>1+</b>	<u>Primärstudien:</u> [380, 381, 408-415]	

Eine Erhaltungs- bzw. Konsolidierungstherapie beschreibt die Therapie über die klinische, radiologische oder serologische Komplettremission hinaus bzw. über die Applikation von 6 Zyklen Carboplatin/Paclitaxel hinaus. Diese wurde sowohl für zytostatische Therapie (z. B. Paclitaxel-Erhaltungstherapie) als auch z. B. Strahlentherapie in Studien untersucht, ohne dass ein reproduzierbarer Vorteil hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens oder Gesamtüberlebens der Patientinnen beobachtet werden konnte [371, 372, 397-404].

Einzig für die Wirksamkeit einer Erhaltungs- bzw. Konsolidierungstherapie mit Bevacizumab liegen Daten in Hinblick auf eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens vor (siehe Empfehlung 8.6.).

### Subgruppen

Die überwiegende Mehrzahl der fortgeschrittenen Ovarialkarzinome sind seröse „high-grade“ Karzinome (zumeist G3). In molekularen Untersuchungen unterscheiden sich diese deutlich von serösen „low-grade“ Karzinomen sowie anderen histologischen Subtypen wie muzinösen, endometrioiden oder klarzelligem Karzinomen. Es gibt Anzeichen dafür, dass das Ansprechen der verschiedenen molekularen und histologischen Subtypen sich hinsichtlich bestimmter Therapien ebenfalls unterscheidet. Muzinöse Ovarialkarzinome beispielsweise sprechen vermeintlich schlechter auf Carboplatin/Paclitaxel an, ebenso scheint das Ansprechen von G1-Tumoren deutlich geringer zu sein als bei G3-Tumoren. Da die bisherigen Erkenntnisse hierzu jedoch nur hypothesengenerierend sind, kann derzeit eine Abweichung vom Therapiestandard für einzelne Subgruppen von Patientinnen nicht empfohlen werden [257, 291, 305, 313, 416-433].

257. Kommoss, S., et al., Independent prognostic significance of cell cycle regulator proteins p16(INK4a) and pRb in advanced-stage ovarian carcinoma including optimally debulked patients: a translational research subprotocol of a randomised study of the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group. Br J Cancer, 2007. 96(2): p. 306-13.
291. du Bois, A., et al., Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). Cancer, 2009. 115(6): p. 1234-44.
305. Wimberger, P., et al., Prognostic factors for complete debulking in advanced ovarian cancer and its impact on survival. An exploratory analysis of a prospectively randomized phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group (AGO-OVAR). Gynecol Oncol, 2007. 106(1): p. 69-74.
313. Aletti, G.D., et al., Identification of patient groups at highest risk from traditional approach to ovarian cancer treatment. Gynecol Oncol, 2011. 120(1): p. 23-8.
371. Burger, R.A., et al., Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. N Engl J Med, 2011. 365(26): p. 2473-83.
372. Perren, T.J., et al., A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. N Engl J Med, 2011. 365(26): p. 2484-96
397. Lambert, H.E., et al., A randomized trial of five versus eight courses of cisplatin or carboplatin in advanced epithelial ovarian carcinoma. A North Thames Ovary Group Study. Ann Oncol, 1997. 8(4): p. 327-33.
398. Sorbe, B., et al., Chemotherapy vs radiotherapy as consolidation treatment of ovarian carcinoma stage III at surgical complete remission from induction chemotherapy. ASCO, 1996.
399. Mei, L., et al., Maintenance chemotherapy for ovarian cancer. Cochrane Database Syst Rev, 2010(9): p. CD007414.

400. Berek, J., et al., Oregovomab maintenance monoimmunotherapy does not improve outcomes in advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol*, 2009. 27(3): p. 418-25.
401. Pecorelli, S., et al., Phase III trial of observation versus six courses of paclitaxel in patients with advanced epithelial ovarian cancer in complete response after six courses of paclitaxel/platinum-based chemotherapy: final results of the After-6 protocol 1. *J Clin Oncol*, 2009. 27(28): p. 4642-8.
402. Penson, R.T., et al., Phase II study of carboplatin, paclitaxel, and bevacizumab with maintenance bevacizumab as first-line chemotherapy for advanced mullerian tumors. *J Clin Oncol*, 2010. 28(1): p. 154-9.
403. Pomel, C., et al., Hyperthermic intra-peritoneal chemotherapy using oxaliplatin as consolidation therapy for advanced epithelial ovarian carcinoma. Results of a phase II prospective multicentre trial. CHIPOVAC study. *Eur J Surg Oncol*, 2010. 36(6): p. 589-93.
404. Hess, L.M., et al., Continued chemotherapy after complete response to primary therapy among women with advanced ovarian cancer: a meta-analysis. *Cancer*, 2010. 116(22): p. 5251-60.
416. Voest, E.E., J.C. van Houwelingen, and J.P. Neijt, A meta-analysis of prognostic factors in advanced ovarian cancer with median survival and overall survival (measured with the log (relative risk)) as main objectives. *Eur J Cancer Clin Oncol*, 1989. 25(4): p. 711-20.
417. van Houwelingen, J.C., et al., Predictability of the survival of patients with advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol*, 1989. 7(6): p. 769-73.
418. Silvestrini, R., et al., Cell kinetics: a prognostic marker in epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*, 1989. 35(1): p. 15-9.
419. Schneider, J., et al., DNA analysis, chemoresistance testing and hormone receptor levels as prognostic factors in advanced ovarian carcinoma. *Arch Gynecol Obstet*, 1990. 248(1): p. 45-52.
420. Lund, B. and P. Williamson, Prognostic factors for overall survival in patients with advanced ovarian carcinoma. *Ann Oncol*, 1991. 2(4): p. 281-7.
421. Omura, G.A., et al., Long-term follow-up and prognostic factor analysis in advanced ovarian carcinoma: the Gynecologic Oncology Group experience. *J Clin Oncol*, 1991. 9(7): p. 1138-50.
422. Gadducci, A., et al., Serum half-life of CA 125 during early chemotherapy as an independent prognostic variable for patients with advanced epithelial ovarian cancer: results of a multicentric Italian study. *Gynecol Oncol*, 1995. 58(1): p. 42-7.
423. Baekelandt, M.M., et al., P-glycoprotein expression is a marker for chemotherapy resistance and prognosis in advanced ovarian cancer. *Anticancer Res*, 2000. 20(2B): p. 1061-7.
424. Sugiyama, T., et al., Clinical characteristics of clear cell carcinoma of the ovary: a distinct histologic type with poor prognosis and resistance to platinum-based chemotherapy. *Cancer*, 2000. 88(11): p. 2584-9.
425. van Dalen, A., et al., Prognostic significance of CA 125 and TPS levels after 3 chemotherapy courses in ovarian cancer patients. *Gynecol Oncol*, 2000. 79(3): p. 444-50.
426. Camilleri-Broet, S., et al., HER-2 overexpression is an independent marker of poor prognosis of advanced primary ovarian carcinoma: a multicenter study of the GINECO group. *Ann Oncol*, 2004. 15(1): p. 104-12.
427. Riener, E.K., et al., The prognostic and predictive value of immunohistochemically detected HER-2/neu overexpression in 361 patients with ovarian cancer: a multicenter study. *Gynecol Oncol*, 2004. 95(1): p. 89-94.
428. Green, J.A., et al., Alterations in the p53 pathway and prognosis in advanced ovarian cancer: a multi-factorial analysis of the EORTC Gynaecological Cancer group (study 55865). *Eur J Cancer*, 2006. 42(15): p. 2539-48.
429. Secord, A.A., et al., Co-expression of angiogenic markers and associations with prognosis in advanced epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*, 2007. 106(1): p. 221-32.
430. Kommos, S., et al., Histological grading in a large series of advanced stage ovarian carcinomas by three widely used grading systems: consistent lack of prognostic significance. A translational research subprotocol of a prospective randomized phase III study (AGO-OVAR 3 protocol). *Virchows Arch*, 2009. 454(3): p. 249-56.
431. Ferron, J.G., et al., Histological response is not a prognostic factor after neoadjuvant chemotherapy in advanced-stage ovarian cancer with no residual disease. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2009. 147(1): p. 101-5.
432. Mackay, H.J., et al., Prognostic relevance of uncommon ovarian histology in women with stage III/IV epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*, 2010. 20(6): p. 945-52.
433. Sugiyama, T., et al., Randomized Phase III Trial of Irinotecan Plus Cisplatin Compared With Paclitaxel Plus Carboplatin As First-Line Chemotherapy for Ovarian Clear Cell Carcinoma: JGOG3017/GCIG Trial. *J Clin Oncol*, 2016. 34(24): p. 2881-7.

---

**Colombo N et al., 2019 [1].**

*ESMO, ESGO*

ESMO–ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease<sup>†</sup>

**Leitlinienorganisation/Fragestellung**

The objectives of these recommendations are to improve and to harmonise the management of patients with ovarian cancer.

## Methodik

### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;

### Recherche/Suchzeitraum:

- January 2007 and December 2017 was carried out using the Medline database

### LoE/GoR

**Table 1. Levels of evidence and grades of recommendation (adapted from the Infectious Diseases Society of America-United States Public Health Service Grading System<sup>a</sup>)**

#### Levels of evidence

I	Evidence from at least one large randomised, controlled trial of good methodological quality (low potential for bias) or meta-analyses of well-conducted randomised trials without heterogeneity
II	Small randomised trials or large randomised trials with a suspicion of bias (lower methodological quality) or meta-analyses of such trials or of trials with demonstrated heterogeneity
III	Prospective cohort studies
IV	Retrospective cohort studies or case-control studies
V	Studies without control group, case reports, expert opinions

#### Grades of recommendation

A	Strong evidence for efficacy with a substantial clinical benefit, strongly recommended
B	Strong or moderate evidence for efficacy but with a limited clinical benefit, generally recommended
C	Insufficient evidence for efficacy or benefit does not outweigh the risk or the disadvantages (adverse events, costs, etc.), optional
D	Moderate evidence against efficacy or for adverse outcome, generally not recommended
E	Strong evidence against efficacy or for adverse outcome, never recommended

<sup>a</sup>By permission of the Infectious Diseases Society of America [2].

### Sonstige methodische Hinweise

- Keine Angaben zu Aktualisierungen der Leitlinie
- Keine Angaben, ob eine externe Begutachtung der Leitlinie vorgesehen war.
- „Funding: All costs relating to the consensus conference were covered from ESMO and ESGO funds. There was no external funding of the event or manuscript production.“

## Empfehlungen

### 11. How to select patients for primary debulking surgery or neoadjuvant chemotherapy?

Recommendation 11.1: the selection of patients for primary debulking surgery or neoadjuvant treatment must be carried out in a specialist ovarian cancer centre, according to the ESGO Quality recommendations 2016 [191] in a multidisciplinary Setting

- Level of evidence: IV Strength of recommendation: A
- Consensus: 100% (40) yes, 0% (0) no, 0% (0) abstain (40 voters)

Recommendation 11.2: complete tumour resection at upfront debulking is the most important prognostic factor for patients with advanced ovarian cancer and is the main goal of surgery.

- Level of evidence: IV Strength of recommendation: A
- Consensus: 100% (40) yes, 0% (0) no, 0% (0) abstain (40 voters)

Recommendation 11.3: when complete surgery with no macroscopic visible disease appears feasible (both spread of disease and general condition of the patient), primary upfront debulking should be offered.

- Level of evidence: IV Strength of recommendation: B
- Consensus: 100% (40) yes, 0% (0) no, 0% (0) abstain (40 voters)

Complete resection of all macroscopic disease has been shown to be the single most important independent prognostic factor in advanced EOC [172, 173] and careful evaluation of patients before surgery is essential to defining the management plan [174]. If resection of all macroscopic disease can be obtained based on pre-operative staging with an acceptable operative morbidity, upfront debulking surgery (UDS) followed by carboplatin/paclitaxel is standard of care [175, 176]. The EORTC55971 trial [177] and the CHORUS trial [178] showed a similar PFS and OS for patients with stage IIIC or IV disease receiving NACT and interval debulking surgery (IDS) compared with UDS. As both studies contained low percentages of patients with complete UDS (<20%), the Trial on Radical Upfront Surgical Therapy (TRUST), including a qualification process for participating centres, is currently ongoing.

172. du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E et al. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). *Cancer* 2009; 115(6): 1234–1244.

173. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK et al. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2002; 20(5): 1248–1259.

174. Vergote IB, Van Nieuwenhuysen E, Vanderstichele A. How to select neoadjuvant chemotherapy or primary debulking surgery in patients with stage IIIC or IV ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 2016; 34(32): 3827–3828.

175. du Bois A, Quinn M, Thigpen T et al. 2004 consensus statements on the management of ovarian cancer: final document of the 3<sup>rd</sup> International Gynecologic Cancer Intergroup Ovarian Cancer Consensus Conference (GCIG OCCC 2004). *Ann Oncol* 2005; 16(Suppl 8): viii7–viii12.

176. Stuart GC, Kitchener H, Bacon M et al. 2010 Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus statement on clinical trials in ovarian cancer: report from the Fourth Ovarian Cancer Consensus Conference. *Int J Gynecol Cancer* 2011; 21(4): 750–755.

177. Vergote I, Trope´ CG, Amant F et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 2010; 363(10): 943–953.

178. Kehoe S, Hook J, Nankivell M et al. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet* 2015; 386(9990): 249–257.

## 12. What is the current role of bevacizumab in first-line treatment?

Recommendation 12.1: bevacizumab (15 mg/kg or 7.5 mg/kg every 3 weeks for maximum of 15 months) improves PFS in patients with stage III–IV ovarian cancer and should be considered in addition to carboplatin and paclitaxel.

- Level of evidence: I Strength of recommendation: A
- Consensus: 97.5% (39) yes, 0% (0) no, 2.5% (1) abstain (40 voters)

Recommendation 12.2: bevacizumab in the neoadjuvant setting can be considered, although additional improvement in efficacy is not proven with level I evidence.

- Level of evidence: II Strength of recommendation: B
- Consensus: 97.5% (39) yes, 2.5% (1) no, 0% (0) abstain (40 voters)

Recommendation 12.3: bevacizumab can be safely administered in the neoadjuvant setting before and after IDS providing the interval between surgery and administration is at least 4–6 weeks.

- Level of evidence: II Strength of recommendation: B
- Consensus: 100% (40) yes, 0% (0) no, 0% (0) abstain (40 voters)

GOG 218 [192], a placebo-controlled phase III trial, randomised patients with incompletely resected stage III or any stage IV newly diagnosed EOC to either carboplatin/paclitaxel with or without bevacizumab (15 mg/kg) followed by placebo or bevacizumab maintenance treatment up to 21 cycles; significant increase in PFS was shown in patients receiving bevacizumab for 21 cycles. The ICON7 trial [193] included patients with high-risk, early-stage disease (stage I or IIA and clear cell or grade 3 tumours) or advanced-stage IIB to IV tumours. Despite lower dosage and fewer cycles of bevacizumab (7.5 mg/kg for 18 cycles) used in the ICON7 trial, PFS results were similar [193].

Neither the GOG 218 trial nor the ICON7 trial showed an OS benefit in the overall study populations [192, 193] but post hoc subgroup analysis indicated statistically significant OS benefit in patients with stage IV disease in GOG 218 [194] and patients at high risk of progression (i.e. FIGO stage III with >1 cm residual disease or stage IV) in the ICON7 trial [22].

Bevacizumab-related toxicities are usually mild. The most common toxicities are grade 2 hypertension and grade 3 proteinuria. The incidence is positively correlated with higher dose and longer duration [192, 193]. Furthermore, the ICON7 and GOG 218 trials showed a trend towards more mucocutaneous bleeding, grade 3 thromboembolic events and gastrointestinal adverse events (AEs) [192, 193, 195]. Regarding gastrointestinal toxicity, the most common AE was perforation (1.1%), followed by haemorrhage (0.8%) and fistula formation (0.7%) [22, 195].

Regarding the administration of bevacizumab with NACT, two smaller RCTs, the ANTHALYA and GEICO 1205/NOVA openlabel phase II trials [196, 197], were carried out. Patients received 4 cycles of neoadjuvant carboplatin/paclitaxel with or without at least 3 cycles of bevacizumab (15mg/kg) followed by IDS [196,197]. Bevacizumab was stopped 4–5 weeks before surgery and restarted at least 7 weeks after IDS in the ANTHALYA trial [196], compared with 6 weeks before and 6 weeks after surgery in the GEICO 1205/NOVA trial [197]. In the ANTHALYA trial [196], complete resection rate (CRR) was significantly higher with additional bevacizumab compared with CRR previously reported in the EORTC study [177]. In contrast, the GEICO 1205/NOVA trial [197] showed no benefit in the complete macroscopic response rate (PC1¼0) but found an enhanced rate of surgical operability. Both studies showed similar safety profiles, with no increase in toxicity (grade 3 haematological, gastrointestinal and vascular AEs) compared with carboplatin/paclitaxel therapy when adequate patient selection was carried out. Therefore, bevacizumab in the neoadjuvant setting is considered safe and may improve surgical outcome.

192. Burger RA, Brady MF, Bookman MA et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011; 365(26): 2473–2483.

193. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011; 365(26): 2484–2496.

194. Randall LM, Burger RA, Nguyen H et al. Outcome differences in patients with advanced epithelial ovarian, primary peritoneal and fallopian tube cancers with and without bevacizumab. *Gynecol Oncol* 2013; 130: e33–e34.

195. Burger RA, Brady MF, Bookman MA et al. Risk factors for GI adverse events in a phase III randomized trial of bevacizumab in first-line therapy of advanced ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2014; 32(12): 1210–1217.

196. Rouzier R, Gouy S, Selle F et al. Efficacy and safety of bevacizumab-containing neoadjuvant therapy followed by interval debulking surgery in advanced ovarian cancer: results from the ANTHALYA trial. *Eur J Cancer* 2017; 70: 133–142.

#### 14. Is there a place for intraperitoneal chemotherapy and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy?

Recommendation 14.1: i.p. chemotherapy is not a standard of care as first-line treatment.

- Level of evidence: I Strength of recommendation: A
- Consensus: 95% (38) yes, 0% (0) no, 5% (2) abstain (40 voters)

Recommendation 14.2: HIPEC is not a standard of care as first-line treatment.

- Level of evidence: II Strength of recommendation: A

- Consensus: 95% (38) yes, 0% (0) no, 5% (2) abstain (40 voters)

Several studies have been published, but due to their small sample size, incomparable treatment protocols and high levels of toxicity, intraperitoneal (i.p.) chemotherapy was not recommended for routine use [203–206].

The GOG 172 trial randomized patients with stage III disease to either 3-weekly intravenous (i.v.) cisplatin/paclitaxel or i.v. paclitaxel followed by i.p. cisplatin/ paclitaxel and showed a remarkable improvement in OS [207] persisting even after 10 years [208]. Despite these promising results, toxicity with i.p. (e.g. grade 3–4 leukopenia, gastrointestinal/ renal AEs, infection and pain) was significantly higher with lower QoL and a lower completion rate [207] for 6 i.p. cycles compared with previous reported studies [203, 204]. Moreover, the absence of an ITT analysis, the higher dosage of paclitaxel/cisplatin in the i.p. arm, the imbalance in PFS/OS benefit ratio and the low OS in the control group compared with published data [209, 210] further limit the clinical relevance and implementation of i.p. therapy in ovarian cancer [211].

To address the pitfalls of the GOG 172 trial, a phase III RCT (GOG 252) [212] was carried out on patients with stage II–IV EOC. As the first trial comparing i.p. and i.v. administration of similar doses of chemotherapy, the GOG 252 trial [212] did not confirm PFS improvement with i.p. chemotherapy (presented at SGO 2016, still unpublished). Moreover, i.v. chemotherapy was better tolerated than i.p. chemotherapy.

203. Markman M, Bundy BN, Alberts DS et al. Phase III trial of standard-dose intravenous cisplatin plus paclitaxel versus moderately high-dose carboplatin followed by intravenous paclitaxel and intraperitoneal cisplatin in small-volume stage III ovarian carcinoma: an intergroup study of the Gynecologic Oncology Group, Southwestern Oncology Group, and Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2001; 19(4): 1001–1007.
204. Alberts DS, Liu PY, Hannigan EV et al. Intraperitoneal cisplatin plus intravenous cyclophosphamide versus intravenous cisplatin plus intravenous cyclophosphamide for stage III ovarian cancer. *N Engl J Med* 1996; 335(26): 1950–1955.
205. Hess LM, Benham-Hutchins M, Herzog TJ et al. A meta-analysis of the efficacy of intraperitoneal cisplatin for the front-line treatment of ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2007; 17(3): 561–570.
206. Jaaback K, Johnson N, Lawrie TA. Intraperitoneal chemotherapy for the initial management of primary epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; (1): CD005340.
207. Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2006; 354(1): 34–43.
208. Tewari D, Java JJ, Salani R et al. Long-term survival advantage and prognostic factors associated with intraperitoneal chemotherapy treatment in advanced ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2015; 33(13): 1460–1466.
209. Ozols RF, Bundy BN, Greer BE et al. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2003; 21(17): 3194–3200.
210. du Bois A, Lück HJ, Meier W et al. A randomized clinical trial of cisplatin paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95(17): 1320–1329.
211. Gore M, du Bois A, Vergote I. Intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer remains experimental. *J Clin Oncol* 2006; 24(28): 4528–4530.
212. Walker J, Brady MF, DiSilvestro PA et al. A phase III trial of bevacizumab with IV versus IP chemotherapy for ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinoma: an NRG oncology study. *Gynecol Oncol* 2016; 141(1): 208.

#### Advanced (FIGO III and IV) non-high-grade serous ovarian cancer in first line.

Recommendation 15.1: primary debulking surgery with no macroscopic residual disease is of pivotal importance due to the low chemosensitivity in low-grade serous, mucinous and clear cell ovarian carcinoma.

- Level of evidence: IV Strength of recommendation: A
- Consensus: 100%(38) yes, 0% (0) no, 0% (0) abstain (38 voters)

Recommendation 15.2: even debulking with residual disease <1 cm in low-grade serous ovarian cancer may improve survival when complete cytoreduction is not feasible.

- Level of evidence: IV Strength of recommendation: C
- Consensus: 100%(38) yes, 0% (0) no, 0% (0) abstain (38 voters)

Recommendation 15.3: carboplatin in combination with paclitaxel is the standard chemotherapy. Addition of bevacizumab should be considered.

- Level of evidence: I Strength of recommendation: B
- Consensus: 97.4% (37) yes, 0% (0) no, 2.6% (1) abstain (38 voters)

Recommendation 15.4: maintenance antioestrogen therapy after chemotherapy can be considered in low-grade serous ovarian cancer.

- Level of evidence: IV Strength of recommendation: C
- Consensus: 92.1% (35) yes, 0% (0) no, 7.9% (3) abstain (38 voters)

Similar to HGSC, optimal surgical treatment is the keystone of the treatment of advanced low-grade serous ovarian cancer [172, 226]. Regarding the less chemosensitive nature of low-grade serous ovarian cancer, even debulking with residual disease <1 cm may improve survival when complete cytoreduction is not feasible and can be an option. [...]

While carboplatin/ paclitaxel is still the standard systemic therapy in lowgrade serous ovarian cancer, multiple retrospective studies showed lower response rates and less survival benefit from chemotherapy compared with high-grade serous ovarian cancer, implicating a limited chemosensitivity [228–231]. Similar findings were found in mucinous [45, 232] and clear cell EOCs [233, 234]. Being less chemosensitive, the role of surgery is enhanced and novel therapeutic strategies for systemic treatment of lowgrade serous ovarian cancer are being investigated (e.g. antihormonal and targeted therapies)

Bevacizumab has shown activity in low-grade serous ovarian cancer in first-line and recurrent settings in three small retrospective cohorts [238–240].

226. Fader AN, Java J, Ueda S et al. Survival in women with grade 1 serous ovarian carcinoma. *Obstet Gynecol* 2013; 122(2): 225–232.
228. Schmeler KM, Sun CC, Malpica A et al. Low-grade serous primary peritoneal carcinoma. *Gynecol Oncol* 2011; 121(3): 482–486.
229. Schmeler KM, Sun CC, Bodurka DC et al. Neoadjuvant chemotherapy for low-grade serous carcinoma of the ovary or peritoneum. *Gynecol Oncol* 2008; 108(3): 510–514.
230. Grabowski JP, Harter P, Heitz F et al. Operability and chemotherapy responsiveness in advanced low-grade serous ovarian cancer. An analysis of the AGO Study Group metadatabase. *Gynecol Oncol* 2016; 140(3): 457–462.
231. Gockley A, Melamed A, Bregar AJ et al. Outcomes of women with highgrade and low-grade advanced-stage serous epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 2017; 129(3): 439–447.
232. Hess V, A'Hern R, Nasiri N et al. Mucinous epithelial ovarian cancer: a separate entity requiring specific treatment. *J Clin Oncol* 2004; 22(6): 1040–1044.
233. Magazzino F, Katsaros D, Ottaiano A et al. Surgical and medical treatment of clear cell ovarian cancer: results from the Multicenter Italian Trials in Ovarian Cancer (MITO) 9 retrospective study. *Int J Gynecol Cancer* 2011; 21(6): 1063–1070.
234. Goff BA, Sainz de la Cuesta R, Muntz HG et al. Clear cell carcinoma of the ovary: a distinct histologic type with poor prognosis and resistance to platinum-based chemotherapy in stage III disease. *Gynecol Oncol* 1996; 60(3): 412–417.
235. Fader AN, Bergstrom J, Jernigan A et al. Primary cytoreductive surgery and adjuvant hormonal monotherapy in women with advanced lowgrade serous ovarian carcinoma: reducing overtreatment without compromising survival? *Gynecol Oncol* 2017; 147(1): 85–91.
236. Gershenson DM, Bodurka DC, Coleman RL et al. Hormonal maintenance therapy for women with low-grade serous cancer of the ovary or peritoneum. *J Clin Oncol* 2017; 35(10): 1103–1111.
237. Farley J, Brady WE, Vathipadiekal V et al. Selumetinib in women with recurrent low-grade serous carcinoma of the ovary or peritoneum: an open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2013; 14(2): 134–140.
238. Grisham RN, Iyer G, Sala E et al. Bevacizumab shows activity in patients with low-grade serous ovarian and primary peritoneal cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2014; 24(6): 1010–1014.
239. Rose PG, Mahdi H, Jernigan A, Yang B. Activity of bevacizumab in patients with low-grade serous ovarian carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2016; 26(6): 1048–1052.
240. Dalton HJ, Fleming ND, Sun CC et al. Activity of bevacizumab-containing regimens in recurrent low-grade serous ovarian or peritoneal cancer: a single institution experience. *Gynecol Oncol* 2017; 145(1): 37–40.

---

## **Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), 2013/2018 [10].**

### **Management of epithelial ovarian cancer - Revised 2018**

## Leitlinienorganisation/Fragestellung

### Methodik

#### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

#### Recherche/Suchzeitraum:

- 2003-2012

#### LoE

1++ High quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias

1+ Well conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias

1 - Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias

2++ High quality systematic reviews of case control or cohort studies

High quality case control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal

2+ Well conducted case control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal

2 - Case control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal

3 Non-analytic studies, eg case reports, case series

4 Expert opinion

#### GoR

Note: The grade of recommendation relates to the strength of the evidence on which the recommendation is based. It does not reflect the clinical importance of the recommendation.

**A** At least one meta-analysis, systematic review, or RCT rated as 1++, and directly applicable to the target population; *or*

A body of evidence consisting principally of studies rated as 1+, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results

**B** A body of evidence including studies rated as 2++, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; *or*

Extrapolated evidence from studies rated as 1++ or 1+

**C** A body of evidence including studies rated as 2+, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results; *or*

Extrapolated evidence from studies rated as 2++

**D** Evidence level 3 or 4; *or*

Extrapolated evidence from studies rated as 2+

**GOOD PRACTICE POINTS:** Recommended best practice based on the clinical experience of the guideline development group

#### Sonstige methodische Hinweise

- Update der Empfehlungen zu PARP-Inhibitoren, Bevacizumab, Niraparib

- Kein Recherchedatum für Update genannt

## Empfehlungen

### 5.4.1. CYTOREDUCTIVE SURGERY

In surgery for advanced ovarian cancer, the aim should be to achieve complete cytoreduction. **LoE 2++ GoE C**

### 5.4.2. NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY AND DELAYED PRIMARY SURGERY

The use of neoadjuvant chemotherapy in women with stage IIIc or IV ovarian cancer may be considered as an alternative to primary debulking surgery. **LoE 1++ GoE A**

- With regard to selecting who will benefit from neoadjuvant chemotherapy, treatment should be individualised to the patient taking into account resectability, age, histology, performance status and after ruling out the possibility of other primary tumours, and after full discussion at multidisciplinary team meetings.

As the majority (65%) of patients with ovarian cancer present with advanced disease and most of these will have stage III or IV disease, the adoption of NACT has the potential to reduce postoperative morbidity without any adverse effect on overall survival. NACT could also reduce delays in starting treatment as the main factor causing delay is getting a date for surgery within two weeks after the diagnosis has been made.

### 6.2.1 ROLE OF PLATINUM AGENTS

A First line chemotherapy treatment of epithelial ovarian cancer should include a platinum agent either in combination or as a single agent, unless specifically contraindicated. **LoE 1++ GoE A**

Meta-analyses show significant benefit for use of platinum.128,129

### 6.2.2 CHOICE OF PLATINUM AGENTS

A Carboplatin is the platinum drug of choice in both single and combination therapy. **LoE 1++ GoE A**

The platinum based drugs cisplatin and carboplatin are equally efficacious in the treatment of epithelial ovarian cancer.128 Carboplatin has a more favourable toxicity profile. The combination of carboplatin and paclitaxel is as efficacious as cisplatin and paclitaxel combination therapy.130

### 6.2.3 OTHER AGENTS

Paclitaxel is recommended in combination therapy with platinum in the first line post-surgery treatment of epithelial ovarian cancer where the potential benefits justify the toxicity of the therapy. In those unable to tolerate paclitaxel, pegylated liposomal doxorubicin or gemcitabine in combination with carboplatin can be used as an alternative. **LoE 1++ GoE A**

A Patients who are unfit for combination therapy should be offered single agent carboplatin. **LoE 1++ GoE A**

A third cytotoxic agent should not be added to carboplatin and paclitaxel. **LoE 1++ GoE A**

### 6.2.5 BIOLOGICAL THERAPIES

Women with stage IV ovarian cancer should be offered bevacizumab in combination with carboplatin and paclitaxel. **LoE 1++ GoE A**

1++ Two RCTs (ICON7 GOG218) have investigated the benefit of the addition of bevacizumab, a humanised monoclonal antibody, to vascular endothelial growth factor A (VEGF), to carboplatin and paclitaxel.146,147

The GOG 218 study was a double-blind, placebo-controlled study of 1,873 patients with untreated stage III and IV disease (including 66% with stage IIIc and >1 cm residual disease or stage IV) and randomised between carboplatin (AUC 6) and paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>) for six cycles plus bevacizumab 15 mg/kg during cycles 2–6 and placebo during cycles 7–22 or carboplatin and paclitaxel for six cycles plus bevacizumab during cycles 2–22.<sup>146</sup> A limitation of this study was the change of the primary end point from OS to PFS as maintenance of the blinding after progression was not considered acceptable. Therefore, postprogression therapy was not controlled, so many patients crossed over to receive bevacizumab, affecting the integrity of OS data. There was no difference in PFS between the control group and bevacizumab initiation group but there was a statistically significant improvement in PFS for the group who received bevacizumab throughout (median 10.3 v 14.1 months, HR=0.717, 95% CI 0.625 to 0.824, p<0.001).

The ICON 7 study included 1,528 women with high-risk stage I-IIa and advanced stage IIb or IV epithelial ovarian cancer (9% had high risk early-stage disease, 70% had stage IIIc or IV ovarian cancer and 30% had stage IIIc >1 cm residual disease or stage IV). Patients were randomised between carboplatin (AUC, 5 or 6) and paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>), given every three weeks for six cycles, or to this regimen plus bevacizumab (7.5mg/kg), given concurrently every three weeks for five or six cycles and continued for 12 additional cycles or until progression of disease. There was a small but statistically significant improvement in PFS in the whole population (restricted mean at 42 months was 22.4 months without bevacizumab v 24.1 months with bevacizumab p=0.04). In the women with stage IIIc and >1 cm residual disease or stage IV, the benefit was greater (PFS, restricted mean, at 42 months of 14.5 months v 18.1 months with respective median overall survival of 28.8 and 36.6 months; HR for death in the bevacizumab group of 0.64, 95% CI 0.48 to 0.85, p=0.002). Bevacizumab was associated with significantly higher rates of bleeding (mainly grade 1 mucocutaneous bleeding), hypertension of grade 2 or higher (18% with bevacizumab v 2% with standard therapy), thromboembolic events of grade 3 or higher (7% with bevacizumab v 3% with standard therapy), and gastrointestinal perforations (occurring in 10 patients in the bevacizumab group v three patients in the standard-therapy group). Quality of life scores did not differ between groups in either study.<sup>147</sup>

The addition of bevacizumab during and after chemotherapy, at both 7.5 mg/kg and 15 mg/kg, prolongs PFS and the benefit is greater in women with incompletely resected (>1 cm residual) stage III and IV disease. The benefit varies over time with maximal benefit in the ICON 7 trial at 12 months and in the GOG 218 trial at 15 months, disappearing by 24 months.<sup>146,147</sup> There was no difference in OS in the GOG 218 trial but these data are compromised by postprogression crossover. A 7.8 month median OS benefit was seen in the group of women with incompletely resected (>1 cm residual) stage III and IV disease. The benefit seen in the ICON 7 trial with 7.5 mg/kg for the patients with stage IIIc and >1 cm residual disease or stage IV disease was similar to the benefit seen in the GOG 218 trial with 15 mg/kg suggesting that 7.5 mg/kg is sufficient. The benefit for those with high-risk early disease and stage III disease with residual disease <1 cm was very small.

## 6.2.6 MAINTENANCE THERAPIES

For advanced ovarian cancer, maintenance cytotoxic chemotherapy should not be given following standard first line chemotherapy. **(LoE: 1++ GoR: A)**

A systematic review including six RCTs of 902 women included a meta-analysis of four RCTs (n=479) of maintenance chemotherapy after complete response to first line platinum and paclitaxel which showed no benefit to overall survival from topotecan, anthracyclines or platinum.<sup>154</sup> An additional RCT including 296 women with advanced ovarian cancer who had achieved a complete response to first line platinum-paclitaxel chemotherapy, showed a statistically significant benefit to median PFS of eight months (22 compared with 14 months, p=0.006) but no benefit to overall survival when 12 cycles of maintenance paclitaxel (135 mg/m<sup>2</sup>, q 21d) compared to three cycles were given following a complete response to primary platinum/paclitaxel (median OS 53 months v 48 months, respectively, p=0.34). There was a higher incidence of grade 2 (23% v 15%) and 3 (6% v 1%) neuropathy, and grade 3 pain (4% v 1%) in the 12-cycle treatment arm.<sup>155</sup> In contrast another study of six cycles of paclitaxel (175mg/m<sup>2</sup>) after a complete response showed no difference in PFS or OS.<sup>156</sup>

Continued maintenance therapy with bevacizumab following first line carboplatin, paclitaxel and bevacizumab has been shown to delay progression and the use of continued maintenance therapy with other biological agents is under investigation in clinical trials.

### 1++

154. Mei L, et al. Maintenance chemotherapy for ovarian cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 9.

155. Markman M, et al. Impact on survival of 12 versus 3 monthly cycles of paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>) administered to patients with advanced ovarian cancer who attained a complete response to primary platinum-paclitaxel: follow-up of a Southwest Oncology Group and Gynecologic Oncology Group phase 3 trial. Gynecol Oncol 2009;114(2):195-8.

156. Pecorelli S, et al. Phase III trial of observation versus six courses of paclitaxel in patients with advanced epithelial ovarian cancer in complete response after six courses of paclitaxel/platinum-based chemotherapy: final results of the After-6 protocol 1. J Clin Oncol 2009;27(28):4642-8.

## 6.2.7 INTRAPERITONEAL CHEMOTHERAPY

Chemotherapy which includes an intraperitoneal element can be considered for women with a new diagnosis of epithelial ovarian cancer and residual disease of ≤1 cm after primary surgery

provided a regimen of proven benefit in a clinical trial compared to intravenous therapy is used, it is delivered in a centre with appropriate expertise and the potential toxicities are fully explained. LoE 1++ GoR: B

A meta-analysis of nine RCTs, including six considered to be of high quality, concluded that women with a new diagnosis of epithelial ovarian cancer (stage II-IV) with residual disease of  $\leq 2$  cm, benefited from a chemotherapy regimen that included an intraperitoneal (IP) component compared to intravenous (IV) chemotherapy following primary cytoreductive surgery in terms of survival and progression-free interval (HR=0.81, 95% CI 0.72 to 0.90 and HR=0.78, 95% CI 0.70 to 0.86, respectively).<sup>157</sup> Intraperitoneal treatment was associated with greater serious toxicity (grade 3 and 4) with regards to gastrointestinal effects (RR 1.90, 95% CI 1.57 to 2.30), pain (RR 7.47, 95% CI 4.41 to 12.67), fever (RR 1.64, 95% CI 1.13 to 2.38) and infection (RR 3.34, 95% CI 2.06 to 5.43), but less ototoxicity (RR 0.67, 95% CI 0.46 to 0.99), although heterogeneity across trials, probably reflecting differing doses, makes comparison difficult.

However, only three of the trials used an intravenous control regimen that would be considered comparable to current standard IV therapy. [...] One trial assessed the effects on quality of life (QoL) and found worse QoL in the IP arm during and immediately after treatment but no difference 12 months after treatment. [...]

---

### Wright AA et al., 2016 [14].

SGO, ASCO

Neoadjuvant Chemotherapy for Advanced Ovarian Cancer: Society of Gynecologic Oncology and American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline

#### Leitlinienorganisation/Fragestellung

(3) How do NACT and PCS compare with respect to progression-free survival, overall survival, and perioperative morbidity and mortality in women with newly diagnosed stage IIIC or IV epithelial cancer who are fit for primary cytoreduction and have potentially resectable disease, and how should this information be used to select initial treatment?

(4) What additional clinical evaluations should be performed in all women with suspected or newly diagnosed stage IIIC or IV epithelial ovarian cancer before NACT is delivered?

(5) What is the preferred chemotherapy regimen for women with stage IIIC or IV epithelial ovarian cancer who will receive NACT?

(6) Among women treated with NACT, does the timing of interval cytoreduction or the number of chemotherapy cycles after interval cytoreduction affect the safety or efficacy of treatment?

(7) What are the treatment options for patients with progressive disease on NACT?

#### Methodik

##### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Eine regelmäßige Überprüfung war vorgesehen.

##### Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, the Cochrane Collaboration Library electronic databases published between March 20, 2005, and March 20, 2015

## LoE

Rating of Potential for Bias	Definitions for Rating Potential for Risk of Bias in Randomized Controlled Trials
Low risk	No major features in the study that risk biased results, and none of the limitations are thought to decrease the validity of the conclusions. The study avoids problems such as failure to apply true randomization, selection of a population unrepresentative of the target patients, high dropout rates, and no intention-to-treat analysis; and key study features are described clearly (including the population, setting, interventions, comparison groups, measurement of outcomes, and reasons for dropouts).
Intermediate	The study is susceptible to some bias, but flaws are not sufficient to invalidate the results. Enough of the items introduce some uncertainty about the validity of the conclusions. The study does not meet all the criteria required for a rating of good quality, but no flaw is likely to cause major bias. The study may be missing information, making it difficult to assess limitations and potential problems.
High risk	There are significant flaws that imply biases of various types that may invalidate the results. Several of the items introduce serious uncertainty about the validity of the conclusions. The study has serious errors in design, analysis, or reporting; large amounts of missing information; or discrepancies in reporting.

## GoR

Rating for Strength of Recommendation	Definition
Strong	There is high confidence that the recommendation reflects best practice. This is based on (1) strong evidence for a true net effect (eg, benefits exceed harms); (2) consistent results, with no or minor exceptions; (3) minor or no concerns about study quality; and/or (4) the extent of panelists' agreement. Other compelling considerations (discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a strong recommendation.
Moderate	There is moderate confidence that the recommendation reflects best practice. This is based on (1) good evidence for a true net effect (eg, benefits exceed harms); (2) consistent results, with minor and/or few exceptions; (3) minor and/or few concerns about study quality; and/or (4) the extent of panelists' agreement. Other compelling considerations (discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a moderate recommendation.
Weak	There is some confidence that the recommendation offers the best current guidance for practice. This is based on (1) limited evidence for a true net effect (eg, benefits exceed harms); (2) consistent results, but with important exceptions; (3) concerns about study quality; and/or (4) the extent of panelists' agreement. Other considerations (discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a weak recommendation.

Recommendations reflect high, moderate, or low confidence that the recommendation reflects the net effect of a given course of action. The use of words like “must,” “must not,” “should,” and “should not” indicates that a course of action is recommended or not recommended for either most or many patients, but there is latitude for the treating physician to select other courses of action in individual cases.

## Empfehlungen

(3) How do NACT and PCS compare with respect to progression-free survival, overall survival, and perioperative morbidity and mortality in women with newly diagnosed stage IIIC or IV

epithelial ovarian cancer who are fit for primary cytoreduction and have potentially resectable disease, and how should this information be used to select initial treatment?

- Recommendation 3.1—For women who are fit for PCS, with potentially resectable disease, either NACT or PCS may be offered based on data from phase III RCTs that demonstrate that NACT is noninferior to PCS with respect to progression-free and overall survival. NACT is associated with less peri- and postoperative morbidity and mortality and shorter hospitalizations, but PCS may offer superior survival in selected patients.
  - Type: evidence based; benefits outweigh harms;
  - evidence quality: intermediate;
  - strength of recommendation: moderate.
- Recommendation 3.2—For women with a high likelihood of achieving a cytoreduction to < 1 cm (ideally to no visible disease) with acceptable morbidity, PCS is recommended over NACT.
  - Type: evidence based; benefits outweigh harms;
  - evidence quality: intermediate;
  - strength of recommendation: moderate.
- Recommendation 3.3—For women who are fit for PCS but are deemed unlikely to have cytoreduction to < 1 cm (ideally to no visible disease) by a gynecologic oncologist, NACT is recommended over PCS. NACT is associated with less peri- and postoperative morbidity and mortality and shorter hospitalizations.
  - Type: evidence based; benefits outweigh harms
  - evidence quality: intermediate
  - strength of recommendation: moderate.

Clinical interpretation: To date, the EORTC and CHORUS studies are the only published randomized phase III trials to compare NACT and PCS. In both studies the median progression-free and overall survival were similar among women who received NACT followed by ICS and those who underwent PCS followed by chemotherapy. However, critics of these trials have noted that both had a shorter median overall survival than what has been reported in previous studies. Prior phase III clinical trials have reported median overall survival times of 45 to 66 months in women who undergo PCS with < 1 cm of residual disease, while the median overall survival was only 32 months and 44 months in patients with < 1 cm residual and no residual disease, respectively, after PCS in the EORTC study. Additionally, some have argued that the “surgical effort” in both EORTC and CHORUS may be lower than the standard of care since the median operative times and rates of upper abdominal surgeries were lower than expected in clinical practice and much lower than what was reported in the SCORPION and JCOG0602 trials.

Alternatively, the lower median overall survival reported in the EORTC and CHORUS trials may reflect the population of patients who were willing to be randomly assigned to a trial comparing PCS and NACT and who had clear evidence of advanced-stage disease based on imaging only. The short survival results may reflect the trial participants, rather than differences in treatment, which included a population of patients who were older, with a poorer performance status, and had higher stage tumors compared with other trials. Observational studies examining women > 65 years of age in the SEER-Medicare database had median survivals that were similar to the EORTC and CHORUS trial participants.<sup>37,38</sup> In addition, nearly 25% of the patients enrolled in the CHORUS trial received single-agent carboplatin instead of a platinum-based doublet in both the PCS and neoadjuvant arms. Together, these results suggest that PCS and NACT have similar results in this patient population, but it remains to be seen whether these results apply to populations of patients who are younger, have better performance statuses, or have less bulky disease in light of the data from an exploratory subset analysis of EORTC, which showed that patients with less extensive tumors ( $\leq 45$  mm) had better survival with PCS compared with NACT.<sup>6</sup>

The extent of residual disease after PCS is a significant prognostic predictor in ovarian cancer reviews.<sup>30,39</sup> A recent meta-analysis of studies evaluating survival among patients undergoing PCS for advanced ovarian cancer demonstrated a significant survival advantage associated with patients who had no gross visible disease after surgery; each 10% increase in cytoreduction to no visible disease was associated with a 2.3 month increase in median survival.<sup>39</sup> It is unclear whether the extent of residual disease reflects tumor biology, surgical aggressiveness, or both, but PCS to < 1 cm (ideally no visible disease) remains one of the most significant predictors of survival. Therefore, PCS is recommended for those patients with a high likelihood of achieving a cytoreduction to < 1 cm (ideally no visible disease) with acceptable morbidity

(5) What is the preferred chemotherapy regimen for women with stage IIIc or IV epithelial ovarian cancer who will receive NACT?

- Recommendation 5—For NACT, a platinum/taxane doublet is recommended. However, alternate regimens, containing a platinum agent, may be selected based on individual patient factors.
  - type: evidence based; benefits outweigh harms;
  - evidence quality: intermediate;
  - strength of recommendation: moderate.

Treatment of advanced ovarian cancer has evolved over the past decade. Several large phase III studies have demonstrated improved survival with alternate treatment strategies, including IP/IV chemotherapy,<sup>31</sup> dose-dense paclitaxel,<sup>43</sup> and the addition of bevacizumab for patients with inoperable or sub-optimally cytoreduced disease.<sup>44</sup> To date, randomized trials of NACT have tested an every-3-week regimen of IV carboplatin and paclitaxel. [...]

At many institutions, patients who receive NACT are not treated with IP/IV chemotherapy after ICS. At present, data on the use of IP/IV chemotherapy after NACT and ICS is limited. A phase II Southwest Oncology Group Study examined the use of IP/IV chemotherapy after NACT and ICS in a group of patients with bulky stage III/IV (pleural effusion only) ovarian cancer for whom optimal cytoreduction was thought to be unlikely on radiographic imaging. Among 58 eligible patients, only 26 patients received NACT, ICS, and postoperative IP/IV chemotherapy; in this group, the median progression free and overall survival were 29 and 34 months, respectively.<sup>47</sup> Another ongoing multinational randomized phase II study, PETROC/OV21, is comparing IP/IV carboplatin and paclitaxel versus continued treatment with IV carboplatin and paclitaxel among women who received NACT and optimal ICS.<sup>48</sup> This trial was originally designed as a phase II/III clinical trial, but was later modified to a randomized phase II trial due to poor accrual. Nevertheless, in an interim analysis, reported in abstract form, IP/IV chemotherapy was found to be both feasible and safe to use after NACT.<sup>49</sup> A comparison of the rates of progression-free survival at 9 months (the new primary end point of the trial) showed 42.2% of women randomized to receive IV chemotherapy had progressive disease, compared with 23.3% of those who received IP/IV chemotherapy.

While these studies suggest that it is feasible and safe to use IP/IV chemotherapy after optimal ICS, there are insufficient data about the efficacy of this approach to make a formal recommendation either for or against the use of IP/IV chemotherapy after NACT at this time.

(6) Among women treated with NACT, does the timing of ICS or the number of chemotherapy cycles after ICS affect the safety or efficacy of treatment?

- Recommendation 6—RCTs tested surgery following three or four cycles of chemotherapy in women who had a response to NACT or stable disease. ICS should be performed after „ 4 cycles of NACT for women with a response to chemotherapy or stable disease. Alternate timing of surgery has not been prospectively evaluated but may be considered based on patient-centered factors.
  - type: informal consensus; benefits outweigh harms;
  - evidence quality: insufficient
  - strength of recommendation: weak.

Patients' responses to NACT should be regularly monitored with clinical assessments and routine measurement of CA-125 each cycle and radiographic imaging should be performed early (preferentially after three cycles of chemotherapy) to assess clinical response. To date, phase III studies have only tested surgery after „ 4 cycles of chemotherapy, and alternate timing has not been prospectively evaluated. Future studies should validate the Chemotherapy Response Score in prospective RCTs, and explore whether it can be used to risk-stratify patients for additional treatment.

(7) What are the treatment options for patients with progressive disease on NACT?

Recommendation 7—Patients with progressive disease on NACT have a poor prognosis. Options include alternative chemotherapy regimens, clinical trials, and/or discontinuation of

active cancer therapy and initiation of end-of-life care. In general, there is little role for surgery and it is not typically advised, unless for palliation (eg, relief of a bowel obstruction).

- Type: evidence based; benefits outweigh harms;
- evidence quality: intermediate;
- strength of recommendation: strong.

Clinical interpretation: Patients who develop progressive disease during neoadjuvant chemotherapy should avoid ICS unless they have a demonstrated response to an alternate chemotherapy. It is very unlikely that an optimal surgical cytoreduction can be achieved in patients with primary platinum-refractory disease, and the survival benefit of a potentially morbid surgery is uncertain in this context. Instead, patients should be offered opportunities to participate in clinical trials, palliative chemotherapy with alternate agents, and/or discontinuation of active cancer therapy and initiation of end-of-life care.

## 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

**Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 10 of 12, October 2019) am 16.10.2019**

#	Suchfrage
1	[mh "ovarian neoplasms"] OR [mh "fallopian tube neoplasms"] OR [mh "peritoneal neoplasms"]
2	(ovar* OR ("fallopian tube" OR tubal) OR (primary AND peritone*) OR "serous surface papillary"):ti,ab,kw
3	(cancer* OR tum*r* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma* OR sarcoma* OR lesions*):ti,ab,kw
4	#2 AND #3
5	{OR #1,#4}
6	#5 with Cochrane Library publication date from Oct 2014 to present, in Cochrane Reviews

**Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 16.10.2019**

#	Suchfrage
1	ovarian neoplasms/therapy[mh] OR fallopian tube neoplasms/therapy[mh] OR peritoneal neoplasms/therapy[mh]
2	carcinoma, ovarian epithelial[mh]
3	ovar*[tiab] OR fallopian tube[tiab] OR tubal[tiab] OR (primary[tiab] AND peritone*[tiab]) OR serous surface papillary[tiab]
4	tumor[tiab] OR tumors[tiab] OR tumour*[tiab] OR carcinoma*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab] OR neoplas*[tiab] OR sarcoma*[tiab] OR cancer*[tiab] OR lesions*[tiab]
5	(treatment*[tiab] OR treating[tiab] OR treated[tiab] OR treat[tiab] OR treats[tiab] OR treatab*[tiab] OR therapy[tiab] OR therapies[tiab] OR therapeutic*[tiab] OR monotherap*[tiab] OR polytherap*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR effect*[tiab] OR efficacy[tiab] OR management[tiab] OR drug*[tiab])
6	#3 AND #4 AND #5
7	#1 OR #2 OR #6
8	(#7) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta

	<p>synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation studies[pt] OR validation studies[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw] OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence)))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt]) OR Technical Report[ptyp] OR ((((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab])) OR (((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))))))))))</p>
9	<p>((#8) AND ("2014/10/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))</p>

### Leitlinien in Medline (PubMed) am 16.10.2019

#	Suchfrage
1	ovarian neoplasms[mh] OR fallopian tube neoplasms[mh] OR peritoneal neoplasms[mh]
2	ovar*[tiab] OR fallopian tube[tiab] OR tubal[tiab] OR (primary[tiab] AND peritone*[tiab]) OR serous surface papillary[tiab]
3	tumor[tiab] OR tumors[tiab] OR tumour*[tiab] OR carcinoma*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab] OR neoplas*[tiab] OR sarcoma*[tiab] OR cancer*[tiab] OR lesions*[tiab]
4	#2 AND #3
5	#1 OR #4
6	(#5) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[ti] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
7	((#6) AND ("2014/10/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp] OR letter[ptyp]))

## Referenzen

1. **Colombo N, Sessa C, Du Bois A, Ledermann J, McCluggage WG, McNeish I, et al.** ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent diseasedagger. *Ann Oncol* 2019;30(5):672-705.
2. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).** Leitlinienreport zur S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren; Leitlinienreport 3.0 [online]. AWMF-Registernummer: 032-035OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2019. [Zugriff: 09.05.2019]. URL: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Ovariakarzinom/Version\\_3\\_2018\\_LL\\_Ovariakarzinom\\_Leitlinienreport\\_3.0.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Ovariakarzinom/Version_3_2018_LL_Ovariakarzinom_Leitlinienreport_3.0.pdf).
3. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).** S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren; Langversion 3.0 [online]. AWMF-Registernummer: 032-035OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2019. [Zugriff: 09.05.2019]. URL: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Ovariakarzinom/Version\\_3\\_2018\\_LL\\_Ovariakarzinom\\_Langversion\\_3.0.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Ovariakarzinom/Version_3_2018_LL_Ovariakarzinom_Langversion_3.0.pdf).
4. **Li J, Zhou L, Chen X, Ba Y.** Addition of bevacizumab to chemotherapy in patients with ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Clin Transl Oncol* 2015;17(9):673-683.
5. **Li X, Zhu S, Hong C, Cai H.** Angiogenesis inhibitors for patients with ovarian cancer: a meta-analysis of 12 randomized controlled trials. *Curr Med Res Opin* 2016;32(3):555-562.
6. **Miao H, Miao CX, Han J, Li N.** Does the age affect the efficacy of angiogenesis inhibitors in ovarian cancer? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2017;21(13):3047-3053.
7. **Qin M, Jin Y, Ma L, Zhang YY, Pan LY.** The role of neoadjuvant chemotherapy followed by interval debulking surgery in advanced ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and observational studies. *Oncotarget* 2018;9(9):8614-8628.
8. **Qu CP, Sun GX, Yang SQ, Tian J, Si JG, Wang YF.** Toxicities of different first-line chemotherapy regimens in the treatment of advanced ovarian cancer: A network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2017;96(2):e5797.
9. **Ruan G, Ye L, Liu G, An J, Sehouli J, Sun P.** The role of bevacizumab in targeted vascular endothelial growth factor therapy for epithelial ovarian cancer: an updated systematic review and meta-analysis. *Onco Targets Ther* 2018;11:521-528.
10. **Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).** Management of epithelial ovarian cancer. A national clinical guideline [online]. 10.2018. Edinburgh (GBR): SIGN; 2013. [Zugriff: 09.05.2019]. (SIGN publication; Band 135). URL: [https://www.sign.ac.uk/assets/sign135\\_oct2018.pdf](https://www.sign.ac.uk/assets/sign135_oct2018.pdf).
11. **Staropoli N, Ciliberto D, Chiellino S, Caglioti F, Giudice TD, Gualtieri S, et al.** Is ovarian cancer a targetable disease? A systematic review and meta-analysis and genomic data investigation. *Oncotarget* 2016;7(50):82741-82756.

12. **Tangjitgamol S, Manusirivithaya S, Laopaiboon M, Lumbiganon P, Bryant A.** Interval debulking surgery for advanced epithelial ovarian cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2016(1):Cd006014. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD006014.pub7>.
13. **Wang H, Xu T, Zheng L, Li G.** Angiogenesis inhibitors for the treatment of ovarian cancer: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Int J Gynecol Cancer 2018;28(5):903-914.
14. **Wright AA, Bohlke K, Armstrong DK, Bookman MA, Cliby WA, Coleman RL, et al.** Neoadjuvant chemotherapy for newly diagnosed, advanced ovarian cancer: Society of Gynecologic Oncology and American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. Gynecol Oncol 2016;143(1):3-15.
15. **Wu YS, Shui L, Shen D, Chen X.** Bevacizumab combined with chemotherapy for ovarian cancer: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Oncotarget 2017;8(6):10703-10713.
16. **Yang L, Zhang B, Xing G, Du J, Yang B, Yuan Q, et al.** Neoadjuvant chemotherapy versus primary debulking surgery in advanced epithelial ovarian cancer: A meta-analysis of peri-operative outcome. PLoS One 2017;12(10):e0186725.
17. **Zeng LJ, Xiang CL, Gong YZ, Kuang Y, Lu FF, Yi SY, et al.** Neoadjuvant chemotherapy for patients with advanced epithelial ovarian cancer: a meta-analysis. Sci Rep 2016;6:35914.